

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THESE

N°
283

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Alexandre NÉGRÉANU

Né le 12 octobre 1910 à Bucarest (Roumanie)
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

LES INTOLÉRANCES RÉNALES

Président : M. LEMIERRE, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

1938

582

THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Alexandre NÉGRÉANU

Né le 12 octobre 1910 à Bucarest (Roumanie)
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

LES INTOLÉRANCES RÉNALES

Président : M. LEMIERRE, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

1938

LE DOYEN : TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

Anatomie
 Physiologie.....
 Physique médicale
 Chimie médicale
 Bactériologie
 Parasitologie et histoire naturelle médicale.....
 Pathologie et thérapeutique générales.....
 Pathologie médicale.....
 Pathologie chirurgicale
 Anatomie pathologique
 Histologie
 Pharmacologie et matière médicale
 Thérapeutique
 Hygiène et médecine préventive.....
 Médecine légale
 Histoire de la médecine et de la chirurgie.....
 Pathologie expérimentale et comparée.....
 Hydrologie thérapeutique et climatologie.....

Clinique médicale

Hygiène et clinique de la première enfance
 Clinique des maladies des enfants
 Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.....
 Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....
 Clinique des maladies du système nerveux
 Clinique des maladies infectieuses

Clinique chirurgicale.....

Clinique ophtalmologique.....
 Clinique urologique

Clinique d'accouchements.....

Clinique gynécologique
 Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....
 Clinique thérapeutique médicale
 Clinique oto-rhino-laryngologique.....
 Clinique thérapeutique chirurgicale.....
 Clinique propédeutique.....
 Clinique de la tuberculose
 Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte
 Clinique cardiologie
 Clinique d'Assistance Médico-sociale

Professeurs sans chaire

MM.

ROUVIÈRE.
 Léon BINET.
 STROHL.
 POLONOVSKI
 Robert DEBRE.
 BRUMPT.
 BAUDOUIN.
 ABRAMI.
 CHEVASSU.
 LEROUX.
 CHAMPY.
 TIFFENEAU.
 HARVIER.
 TANON.
 BALTHAZARD.
 LAIGNEL-LAVASTINE.
 FIESSINGER.
 CHIRAY
 LOEPER.
 CARNOT.
 CLERC.
 Marcel LABBÉ.
 LEREBoullet.
 NOBECOURT.
 H. CLAUDE.
 GOUGEROT.
 GUILLAIN.
 LEMIERRE.
 CUNEO.
 GOSSET.
 GREGOIRE.
 LENORMANT.
 TERRIEN.
 MARION
 COUVELAIRE.
 JEANNIN.
 LEVY-SOLAL.
 MOCQUOT.
 OMBREDANNE.
 RATHERY.
 LEMAITRE.
 Pierre DUVAL.
 Maurice VILLARET.
 BEZANÇON.
 MATHIEU.
 LAUBRY.
 CROUZON.
 HOVELACQUE.
 MULON.
 OLIVIER.
 VERNE,



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE..... Pathologie chirurgicale
BARIETY..... Pathologie médicale.
BENARD (Henri) Pathologie médicale.
BERNARD (E).. Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin), Hydrologie.
BOULIN..... Pathologie médicale.
BULLJARD..... Histologie.
CATHALA..... Pathologie médicale.
CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
COSTE..... Pathologie médicale.
DOGNON..... Physique.
FEY..... Urologie.
FUNCK..... Pathologie chirurgicale
GALLIARD..... Parasitologie.
GASTINEL..... Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES Pathologie
 chirurgicale.
GAYET..... Physiologie.
DE GENNES.... Pathologie médicale.
GIROUD..... Histologie.
HAGUENEAU.. Pathologie médicale.
HALPHEN..... Oto-rhino-Laryng.
HAZARD..... Pharmacologie.
HUGUENIN.... Anatomie pathologique
JOANNON..... Hygiène.
LACOMME..... Obstétrique.

MM.

LANTUEJOL... Obstétrique.
LAROCHE (Guy) Pathologie médicale
LARVIER..... Parasitologie.
LELONG..... Pathologie médicale.
LEMAIRE..... Pathologie expérimentale.
LEVEUF..... Pathologie chirurgicale
Mlle J. LEVY.. Pharmacologie.
LEVY-VALENSI Neurologie et Psychiatrie.
MENEGAUX... Pathologie chirurgicale
MOLLARET... Pathologie médicale.
MOREAU..... Pathologie médicale.
MOULONGUET. Pathologie chirurgicale
MOUQUIN..... Pathologie médicale.
PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale
PIEDELIEVRE . Médecine légale.
PORTES..... Obstétrique.
RENARD..... Ophtalmologie.
RICHET..... Physiologie.
SANNIE..... Chimie biologique.
SENEQUE..... Pathologie chirurgicale
TROISIER..... Pathologie expérimentale
TURPIN..... Pathologie médicale.
VIGNES..... Obstétrique.
WILMOTH..... Pathologie chirurgicale

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale
BUSQUET..... Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT Physiologie.
GUÉNOT..... Obstétrique.
HEITZ-BOYER. Pathologie chirurgicale

MM.

LARDENNOIS.. Pathologie chirurgic.
LE LORIER.... Obstétrique.
SCHWARTZ.... Clinique chirurgicale,
VAUDESCAL... Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.
 ALAJOUANINE. Clinique médicale.
 AUBERTIN..... Clinique médicale.
 BRULE Clinique médicale.
 CHABROL Clinique médicale.
 FONZELOT Clinique médicale.
 L'UVOIR Clinique médicale.
 LIAN Clinique médicale.
 PASTEUR-VALLÉRY-RADOT Clinique médicale.

MM.
 SEZARY Clinique médicale.
 BASSET Clinique chirurgicale.
 BROCC Clinique chirurgicale.
 CADENAT Clinique chirurgicale.
 GATELLIER Clinique chirurgicale.
 MOURE Clinique chirurgicale.
 QUENU..... Clinique chirurgicale.
 VELTER Clinique chirurgicale.

MM.
 ECALLE..... Clinique obstétricale.
 METZGER..... Clinique obstétricale

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé..... Education Physique.
 LEDOUX-LEBARD..... Radiologie clinique.
 RUPPE..... Stomatologie.
 WEILL-HALLE ... Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation,

DU MÊME AUTEUR

Les néphrites de la syphilis secondaire (en collaboration avec M. TZANCK et Mlle. JANMET), *Bull. et mém. Soc. méd. des hôp.*, Paris, 22 juin 1934.

Formes évolutives propres aux intolérances rénales (en collaboration avec M. TZANCK), *Bull. Soc. méd. hôp.*, Paris, 7 déc. 1934.

Poliomyélite antérieure chronique avec atteinte élective des muscles extenseurs (en collaboration avec J. HAGUENAU), *Revue neurologique*, 5 nov. 1934.

Remarques sur l'intoxication par la digitale (en collaboration avec POUMAILLOUX et DESOILLE), *Bull. Soc. méd. légale*, juin 1935.

Méningite aiguë lymphocytaire et urticaire après injection d'un produit mercuriel (en collaboration avec René BÉNARD et POUMAILLOUX), *Bull. Soc. méd. hôp.*, Paris, 8 nov. 1935.

Néphrite chronique avec syndrome azotémique sans œdème ni hypertension (en collaboration avec René BÉNARD et POUMAILLOUX), *Bull. et mém. Soc. méd. hôp.*, Paris, 17 janv. 1936.

La place des intolérances rénales dans le classement des néphropathies (en collaboration avec M. TZANCK et J. COTTET), *Presse médicale*, 8 mai 1936.

A propos d'un cas de néphrite déclenchée par l'anatoxine staphylococcique (en collaboration avec A. TZANCK et H.-P. KLOTZ), *Bull. et mém. Soc. méd. hôp.*, Paris, 13 mars 1936.

Etude comparée des résultats cliniques et sérologiques des staphylococcies cutanées traitées par l'anatoxine (en collaboration avec A. TZANCK et H.-P. KLOTZ), *Bull. Soc. méd. hôp.*, Paris, 28 fév. 1936.

Les réactions d'intolérance à l'insuline (en collaboration avec A. TZANCK), *Annales Médico-Chirurgicales*, 15 déc. 1936.

Intolérance rénale à type de néphrose lipoïdique survenue cinq semaines après une série de sel bismuthique (en collaboration avec A. TZANCK et H.-P. KLOTZ), *Bull. Soc. méd. hôp.*, Paris, 12 juin 1936.

Intolérance rénale familiale (en collaboration avec A. TZANCK et E. SIDI), *Bull. Soc. méd. hôp.*, Paris, 19 juin 1936.

Les néphrites au cours de la syphilis secondaire (en collaboration avec Mme. NÉGRÉANU), *Gazette des hôp.*, 17 avril 1937.

Les tumeurs primitives cortico-surrénales, *L'Avenir médical*, nov. 1936.

La maladie de Nicolas-Favre, *L'Avenir médical*, juill. 1937.

La transfusion sanguine dans les maladies des reins, *Deuxième Congrès international de la transfusion sanguine*, Paris, 1937.

La méningite lymphocytaire bénigne (à paraître dans *L'Avenir médical*).

L'ictère catarrhal de la chimiothérapie (en collaboration avec A. TZANCK), *Bulletin général Thérapeutique*, 1936, N° 3.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE ET A MON BEAU-PÈRE

Avec la plus profonde reconnaissance pour tout ce qu'ils ont fait pour moi et avec toute ma tendresse filiale.

A MES BEAUX PARENTS

A MA FEMME

A MA SŒUR

A MON FRÈRE ET A MA BELLE-SŒUR

A MA FAMILLE, A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur A. LEMIERRE
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE
MÉDECIN DE L'HOPITAL CLAUDE-BERNARD
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

*Dont les récents travaux ont été
pour nous un grand encouragement
dans l'élaboration de ce travail.*

*Qu'il veuille bien accepter ici
nos remerciements pour le grand
honneur qu'il nous fit en acceptant
de présider notre thèse.*

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur Marcel LABBÉ

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE

MÉDECIN DE L'HOPITAL COCHIN

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

Dont l'enseignement nous a été si précieux. Qu'il veuille bien trouver ici l'assurance de notre profond respect et nos remerciements pour la bienveillance qu'il nous a montrée pendant toute la durée de nos études médicales.

A Monsieur le Docteur Jean DARIER

COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

MÉDECIN HONORAIRE DE L'HOPITAL SAINT-LOUIS

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

Dont nous avons eu le bonheur de suivre le haut enseignement pendant nos années d'externat et d'internat à l'Hôpital Broca.

Avec l'expression de notre profond respect.

A MON MAITRE

Monsieur le Docteur A. TZANCK
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
MÉDECIN DE L'HOPITAL SAINT-LOUIS

*Nous ne saurons jamais lui
exprimer notre reconnaissance pour
le soutien moral et intellectuel qu'il
nous a prodigué depuis le début de
nos études médicales.*

*Nous serions heureux si ce travail
pouvait apporter une contribution,
aussi minime soit-elle, à cette œuvre
passionnante qu'est l'étude du terrain
et des réactions individuelles.*

*Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de notre gratitude et de
notre profond dévouement.*

A MON MAITRE

Monsieur le Docteur J. HAGUENAU
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE PARIS
MÉDECIN DE L'HOPITAL TENON

*Après duquel nous avons eu le
bonheur au cours de notre première
année d'internat de comprendre un
peu la neurologie. Qu'il veuille
trouver ici l'expression de notre
reconnaissance pour les marques
d'amitié qu'il nous a toujours
témoignées.*

A MON MAITRE

Monsieur le Docteur Raoul BOULIN
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE PARIS
MÉDECIN DE L'HOPITAL SAINT-ANTOINE

*Dont l'enseignement clair et vivant
restera pour nous la base de notre
pratique médicale.*

A MON MAITRE

Monsieur le Docteur René BÉNARD
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
MÉDECIN DE L'HOPITAL LAENNEC

*Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de notre profonde
reconnaissance pour l'intérêt qu'il
nous a témoigné.*

A MON MAITRE

Monsieur le Docteur MATHIEU-PIERRE-WEIL.
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
MÉDECIN DE L'HOPITAL SAINT-ANTOINE

*Hommage de respectueuse
reconnaissance.*

A MM. les Docteurs :

AZERAD et Gilbert DREYFUS
MÉDECINS DES HOPITAUX

*Dont l'enseignement et l'appui
nous ont été si utiles au cours de nos
études médicales. En témoignage de
notre vive gratitude.*

A MM. les Docteurs LAYANY et LENÈGRE
MÉDECINS DES HOPITAUX DE PARIS

A M. le Docteur Justin BEZANÇON
PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
MÉDECIN DES HOPITAUX DE PARIS

A Monsieur le Docteur CIVATTE
CHEF DU LABORATOIRE CENTRAL
DE L'HOPITAL SAINT-LOUIS

A Monsieur le Docteur NEPVEU
CHEF DE LABORATOIRE A L'HOPITAL COCHIN

A Monsieur le Docteur Jean COTTET
CHEF DE CLINIQUE MÉDICALE A LA FACULTÉ

*Dont l'aide et les conseils m'ont été
si précieux dans l'élaboration de
ce travail; avec mes sentiments
d'amicale reconnaissance.*

A MM. les Docteurs :
BENAERTS, LEJEUNE, MOLINE, OUMANSKY,
POUMAILLOUX, SIDI, THIERY.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stages :

1929-30 M. le Professeur Marcel LABBÉ.

M. le Professeur Paul DELBET.

1930-31 M. le Docteur Louis RAMOND.

Externat :

1931 M. le Professeur Robert PROUST
(*in memoriam*).

1932-33 M. le Docteur A. TZANCK.

1933-34 M. le Professeur Marcel LABBÉ.

Internat :

1934-35 M. le Professeur agrégé J. HAGUENAU.

1935-36 M. le Docteur René BÉNARD.

M. le Docteur A. TZANCK.

1936-37 M. le Docteur M.-P. WEIL.

1937-38 M. le Professeur Marcel LABBÉ.

I. INTRODUCTION

Les premières lignes de cet ouvrage ne peuvent contenir autre chose que l'expression de la plus profonde gratitude que nous portons à notre maître, M. Tzanck, qui dès le début de notre internat a orienté et dirigé nos études vers le problème si passionnant des réactions d'intolérance rénale.

* * *

Le point de départ de notre thèse est l'étude que nous avons entreprise dès 1934 sur les néphrites de la syphilis secondaire. Cette étude, qui a permis d'opposer aux néphrites syphilitiques curables par le traitement, les néphrites d'intolérance aggravées par lui, a fait l'objet d'une thèse et de plusieurs communications à la Société médicale des hôpitaux. Mais, depuis, constamment dirigés par M. Tzanck, nous avons eu l'occasion au cours de notre internat d'observer de nombreux cas de néphrites d'intolérance et d'en étudier les caractères étiologiques, cliniques, évolutifs, biologiques.

* * *

L'étude des intolérances rénales présente un double intérêt : d'une part, elle nous a permis d'englober dans un même cadre des faits qui avaient subi des interprétations des plus diverses et qui en réalité relèvent d'un facteur primordial et commun à tous : l'hypermensibilité individuelle. Ce sont les néphrites anaphylactiques, allergiques, les néphrites médicamenteuses, protéinothérapiques, l'albuminurie de la maladie du sérum, les néphrites transfusionnelles, etc., etc.

D'autre part, l'étude des intolérances rénales nous a montré que ces faits ne peuvent guère rentrer dans l'une des classifications des néphrites préexistantes. Les intolérances rénales ne trouvent pas leur place « à côté » des autres états rénaux. Ainsi avons-nous été amenés, avec M.M. Tzanek et Cottet, à proposer une autre classification des néphropathies qui tienne compte à la fois des syndromes cliniques et de la nature réelle des lésions.

* * *

Notre thèse comprendra dans une première partie l'exposé des faits : historique et étude clinique des intolérances rénales ; caractères généraux des néphrites d'intolérance ; leur place par rapport aux autres

états rénaux. Ainsi serons-nous amenés à exposer notre classification.

Dans une deuxième partie nous discuterons les divers problèmes pratiques que posent les intolérances rénales : néphrites de la syphilis secondaire ; néphrites transfusionnelles ; néphrites goutteuses, néphrites scarlatineuses ; diagnostic et traitement des intolérances rénales.

Enfin dans une dernière partie nous discuterons divers problèmes théoriques : physiopathologique, pathogénique et expérimental.

II. CONCEPTION D'ENSEMBLE DES RÉACTIONS INDIVIDUELLES

Il nous a semblé intéressant avant de commencer l'étude des intolérances rénales de passer très rapidement en revue la doctrine générale des réactions individuelles, formulée par notre maître M. Tzanck, et qui est actuellement acceptée par beaucoup d'auteurs. Nous ne ferons qu'un très court résumé de cette doctrine, dont notre thèse ne sera qu'une illustration.

A la classique « intoxication », qui expliquait trop facilement les accidents déterminés par l'introduction dans l'organisme d'une substance étrangère, qu'elle soit réellement toxique ou franchement anodine, s'opposent des faits qui relèvent d'un processus différent. Ces faits, diversement interprétés par les auteurs (anaphylaxie, allergie, idiosyncrasie, sursensibilité etc.) reconnaissent tous à leur origine un facteur de premier ordre : le rôle du terrain et de la sensibilité individuelle en dehors de toute nocivité des produits administrés. Ainsi a-t-on été amené à opposer à

l'*intoxication* (phénomène stéréotypé, toujours le même pour une substance donnée, reproductible expérimentalement, portant l'empreinte de la cause) l'*intolérance* (phénomène individuel, imprévisible, variable d'un sujet à l'autre, indépendant de la cause et portant l'empreinte du sujet).

L'intolérance englobe ainsi un vaste cadre dont l'anaphylaxie, l'allergie, l'idiosyncrasie ne sont que des modalités. Elle constitue avec l'intoxication, l'infection, la dystrophie, une des « essences morbides » qui peuvent être reconnues à l'origine de tous les états pathologiques.

L'intolérance cutanée a été celle qui a été la première et la plus facilement étudiée. C'est elle qui a servi de point de départ à l'étude des autres réactions individuelles. Ainsi après l'étude de l'*eczéma* (intolérance cutanée à une substance : eczéma idiosyncrasique ; à plusieurs substances : eczéma par polysensibilisation ; et eczématose, eczéma maladie) a-t-on été amené à étudier les autres intolérances tissulaires (sanguine par ex.) et viscérales. Il va sans dire que selon l'organe frappé, l'intolérance prendra des caractères propres ; toutes reconnaissent cependant un certain nombre de caractères communs qui les opposent à l'intoxication.

Du point de vue de leur date d'apparition, les intolérances peuvent être précoces (humorales), mé-

diates (vaso-motrices), ou tardives (tissulaires). Elles reconnaissent probablement comme mécanisme physiopathologique des perturbations du sympathique, des glandes endocrines, ou des troubles humoraux. Elles sont surtout justiciables d'une thérapeutique « biophylactique ».

Dans notre thèse nous n'avons essayé que d'appliquer cette conception à la pathologie rénale et d'individualiser le chapitre des intolérances rénales.

Première Partie

III. HISTORIQUE

La notion d'« intolérance rénale » est de date relativement récente ; elle est venue compléter la conception ancienne d'après laquelle infection et intoxication étaient les seuls facteurs qu'on pouvait reconnaître à l'origine d'une néphrite, en y ajoutant un facteur d'ordre primordial, celui de la réaction individuelle.

Certes, on connaissait depuis longtemps l'albuminurie de la maladie sérique ; on connaissait les manifestations rénales de l'anaphylaxie signalées par Widal et André Weil, ainsi que l'albuminurie digestive de Castaigne et Chiray ; la découverte de l'anaphylaxie avait séparé les accidents toxiques des accidents de choc, mais la participation rénale n'était qu'un élément au milieu d'un tableau beaucoup plus complexe, toujours le même et survenant dans des conditions bien définies (injection préparante ; phase d'incubation ; injection déchaînante ; albumines pénétrant par effraction dans l'organisme).

C'est en 1930 qu'on parle pour la première fois de néphrite anaphylactique. Dans un article publié avec Richet fils et Couder, puis dans la thèse de son élève Kohen, M. Tzanck réunit plusieurs observations de néphrites curables et survenues dans des conditions analogues aux accidents d'ordre anaphylactique. Un peu plus tard Milhit et Fouquet publiaient des observations de néphrites survenues après injections de sérum antidiphthérique. Ainsi la néphrite anaphylactique avait acquis droit de cité — en dehors de toute interprétation pathogénique et ayant comme seuls critères : son apparition dans des conditions analogues à celles qui sont à l'origine d'autres accidents anaphylactiques et son évolution bénigne.

Dans une deuxième période on essaye d'interpréter les néphrites. En effet, si l'anaphylaxie pouvait être invoquée dans des cas de néphrites survenues pour certaines substances protéiques comme c'est le cas dans les observations de Tzanck, Milhit et Fouquet, Paraf, Chatron, Abaza etc., elle ne pouvait guère l'être pour les néphrites survenues au cours de certains traitements chimiques et surtout au cours de l'arséno et de la bismuthothérapie.

Parallèlement aux résultats brillants de ces deux médications on observa, en effet, de multiples accidents parmi lesquels les accidents rénaux n'étaient pas les moins sévères. Ces néphrites chimiothérapiques

ont marqué certainement un point important dans l'évolution des idées ayant conduit à la connaissance des intolérances rénales. Si l'intoxication médicamenteuse était souvent invoquée, cette explication ne contentait pas tous les auteurs ; en effet, les accidents rénaux de l'arséno et de la bismuthothérapie se distinguaient par bien des points de la néphrite mercurielle classique (apparition pour des doses minimales ; accidents variables d'un sujet à l'autre ; accidents le plus souvent spontanément curables). Ainsi, pour un malade ayant succombé dans un tableau de néphrite aiguë avec azotémie à 5 gr. 60 consécutive à une injection de 0 gr. 15 novarsénobenzol, Lesné élimine la possibilité d'un accident d'ordre toxique en invoquant « l'hémoclasie rénale, la précipitation d'albumines sériques, l'injection intra-veineuse ayant agi par nocivité en dehors de toute toxicité ». Etienne May parle également d'accidents congestifs ou œdémateux à propos d'un malade ayant succombé dans un tableau de néphrite aiguë après une injection intra-veineuse de 0 gr. 30 novarsénobenzol. Jean Brailion publie dans sa thèse deux cas d'anuries mortelles survenues l'une après 1 gr. 50 de chrysalbine, l'autre après 2 gr. 85 ; Galliot signale un cas de néphrite hématurique à la 5^e injection de carbonate de bismuth ; Aubertin et Destouches celui d'une néphrite azotémique mortelle après une seule injection

de Quinby ; Cl. Simon, Giacardy, Truc et Arnal, Bourgeois, Et. Bernard publient des observations du même genre.

Ce n'est pas seulement pour les néphrites chimiothérapiques que ce problème était posé. En 1933, Liège et M^{lle} Herr étudiaient dans les *Annales de Médecine* les néphropathies graves post-transfusionnelles. M^{lle} Herr, la même année, consacra sa thèse au même sujet. L'interprétation des phénomènes suivait une évolution analogue à celle des néphrites chimiothérapiques. Considérées d'abord comme des accidents d'ordre toxique, les néphrites transfusionnelles semblent actuellement en tous points devoir être superposées aux néphrites chimiothérapiques (thèse de Moline, 1935).

Enfin, troisième facteur, qui a marqué un point important dans la connaissance des intolérances rénales : c'est l'existence de néphrites survenues ni pour des substances chimiques, ni pour des protéines ou pour du sérum mais pour des substances anodines (algocratine, viande de cheval, etc.).

* * *

C'est l'étude d'un certain nombre de néphrites chimiothérapiques survenues au cours de la syphilis secondaire qui nous a permis, avec M. Tzanck, d'établir

les limites des intolérances rénales qui constituent un cadre très vaste englobant les néphrites anaphylactiques, sérothérapiques, chimiothérapiques, transfusionnelles etc.

En 1934, nous avons eu l'occasion d'observer à l'hôpital Broca, parallèlement : d'une part plusieurs malades atteints de néphrite syphilitique indiscutable (obs. 10 et 11), d'autre part trois malades (obs. 1, 2, 3), qui firent des néphrites au cours d'un traitement arsenical ou bismuthique.

Les premiers ont admirablement réagi au traitement spécifique ; leur néphrite disparut rapidement et sans séquelles. Les trois autres, malgré une sérologie encore positive, nous obligèrent à suspendre tout au moins momentanément tout traitement ; en effet, l'un d'entre eux fit une néphrite œdémateuse grave après une injection de 0 gr. 15 novarsénobenzol ; les deux autres firent des accidents analogues après une injection de Quinby. Chaque tentative thérapeutique, par le même médicament ou par des médicaments différents était suivie d'une accentuation des symptômes rénaux.

A l'occasion de ces trois observations, nous avons réuni avec M. Tzanck et M^{lle} Jammet 80 observations de néphrites survenues au cours de la syphilis secondaire. L'étude de nos observations personnelles et de celles que nous avons pu recueillir a fait l'objet d'une communication à la Société médicale des hôpitaux et

de la thèse de Le Tensorer et nous a permis d'opposer aux néphrites syphilitiques curables par le traitement, les néphrites d'intolérance aggravées par lui.

Ainsi fut établie l'existence des intolérances rénales et leur distinction d'avec les néphrites toxiques. L'intolérance englobe ainsi le cadre de l'anaphylaxie et comprend toutes les réactions individuelles qui portent l'empreinte du sujet et non pas celle de l'agent nocif.

Depuis, nous avons eu l'occasion d'observer un grand nombre de néphrites d'intolérance. Si au premier abord elles nous ont paru pouvoir être entièrement superposées aux autres intolérances (cutanée, articulaire etc.), l'étude d'un grand nombre d'observations nous a montré que l'évolution vers la guérison n'est pas toujours la règle et que certaines néphrites peuvent évoluer de façon mortelle. Cette constatation a fait également l'objet d'une communication à la Société médicale des hôpitaux et a été confirmée par quelques observations publiées par M. Bourgeois.

L'étude clinique des intolérances rénales s'est enrichie de la forme à type de néphrose lipoïdique. Les premières observations de néphroses réactionnelles furent publiées par Tzanck, Laudat et Pautrat en 1934. Récemment Fraenkel a consacré sa thèse à ce sujet. Nous mêmes avons eu l'occasion d'observer deux cas,

l'un consécutif à une injection d'anatoxine staphylococcique, l'autre à quelques injections de Quinby (obs. 6 et 7).

Enfin, pour terminer le chapitre historique, il nous faut signaler le récent travail de Bosch sur le phénomène anaphylactique dans la pathogénie des hépatonéphrites aiguës qui partage entièrement notre manière de voir et invoque comme « cause de la majorité des hépatonéphrites aiguës un phénomène d'hypersensibilité individuelle », ainsi que le très important travail de M. le Professeur Lemierre sur les néphrites sérothérapiques dans lequel il cherche à donner une explication physiopathologique sur laquelle nous reviendrons dans un chapitre ultérieur.

Conclusions. — *L'étude des néphrites chimiothérapiques a permis d'élargir le cadre primitif des « néphrites anaphylactiques » et d'englober tous les néphropathies réactionnelles dans le groupe des intolérances rénales.*

IV. ÉTUDE CLINIQUE

Le caractère majeur des intolérances rénales est d'être essentiellement polymorphes ; variable d'un sujet à l'autre ; variables selon le cas chez le même sujet. Aussi, plutôt que de décrire une néphrite œdémateuse, une néphrite azotémique, une forme anurique, une forme hématurique etc., avons-nous réuni un certain nombre d'observations personnelles ou recueillies dans la littérature. Nous exposerons d'abord en détail nos cas personnels ; nous avons résumé ensuite quatre-vingt-quatorze cas, que nous avons pu recueillir dans la littérature. Nous devons insister ici sur deux faits :

d'une part, sur la coexistence fréquente de néphrites et d'autres accidents d'intolérance (urticaire, arthralgie, etc.). Ceci se retrouve dans la plupart des observations. Lorsque la néphrite est secondaire à une injection de sérum, elle est souvent contemporaine des accidents sériques ;

d'autre part, si nous avons reproduit intentionnellement des cas graves et souvent mortels, il faut

savoir qu'il est peut-être encore plus fréquent d'observer des accidents légers : une albuminurie légère, des œdèmes malléolaires discrets qui doivent attirer l'attention et commander la plus grande prudence lors des injections futures.

OBSERVATIONS PERSONNELLES

Obs. 1 (Tzanck, Mlle Jammet et Négréanu, *Bull. et mém. Soc. méd. hôp.*, 22 juin 1934).

Femme de 23 ans, consulte à l'occasion d'une syphilis secondaire. Elle reçoit sans incidents, et en particulier, sans albuminurie, une série de novar, dont la dose totale atteint 6 gr., puis une injection de bivatoI et cesse tout traitement pendant trois mois. Au bout de ce temps, la malade présente des syphilides palmaires ; la réaction de B.-W. est positive. Elle reçoit alors 0 gr. 15 de novar, puis 0 gr. 30. Le soir de la deuxième injection, elle présente un léger œdème des chevilles qu'elle néglige de signaler. On lui fait une injection de 0 gr. 45 de novar, suivie le lendemain d'une injection de Quinby. L'œdème augmente alors considérablement, infiltrant la totalité des membres inférieurs ; deux jours après s'installe une stomatite importante ; l'albuminurie que l'on avait décelée la veille atteint 10 gr. Au bout d'une vingtaine de jours, la malade se décide à entrer à l'hôpital. Son état général reste relativement bien conservé, la pâleur est grande, les œdèmes importants distendent les membres inférieurs et les organes génitaux externes. Il existe un hydrothorax bilatéral ; au cœur, on constate l'existence d'un souffle systolique de la pointe et d'un bruit de galop. Il y a oligurie : 250 cc., albuminurie oscillant entre 33 gr. et 20 gr. ; cependant l'urée urinaire est éliminée au taux de 15 gr. par litre ; pas de cylindres granuleux dans les urines, mais pré-

sence de corpuscules biréfringents. Les circonstances d'apparition de la néphrite coïncidant avec une reprise des accidents syphilitiques devaient nous faire penser à une véritable néphro-rechute. Aussi avons-nous à plusieurs reprises tenté de reprendre le traitement anti-syphilitique sous les formes les plus diverses, mais chaque reprise se traduisait par l'aggravation des symptômes. C'est ainsi qu'on pratique deux jours de suite une injection de 1/2 cc. de cyanure de mercure. Une diarrhée abondante, la réapparition de la stomatite, la présence de rares cylindres granuleux dans les urines, font cesser tout traitement pendant une dizaine de jours. Au bout de ce temps de repos, l'albuminurie se maintient entre 12 et 18 gr., la diurèse se relève un peu, les œdèmes persistent. Vers le 40^e jour de la néphrite, le B.-W. devient négatif. On essaie un traitement thyroïdien à très faible dose, qui semble amener une légère amélioration. Le poids baisse de 300 gr., l'albuminurie se maintient à 3 gr., lorsque la malade, se refusant à rester plus longtemps à l'hôpital, quitte le service.

Obs. 2 (Tzanck, Mlle Jammet et Négréanu, *Bull. et. mém. de la Soc. méd. des hôp.*, 22 juin 1934).

Malade spécifique, soigné irrégulièrement jusqu'en 1932 par du novar et du Quinby qu'il a toujours bien supportés. Il n'a jamais eu d'albuminurie au cours du traitement. En 1933, on recommence une nouvelle série de novar. Le malade supporte bien la première injection de 0 gr. 15 de novar. Après 0 gr. 30, il présente des œdèmes légers des membres inférieurs. A la troisième piqûre de 0 gr. 45, les œdèmes augmentent, le malade accuse de la céphalée, de l'asthénie, des douleurs épigastriques. Il entre à Broca le 16 mars 1933. A son entrée : œdèmes des membres inférieurs remontant jusqu'au scrotum :

Diurèse à 1. 500 cc.
Albuminurie par litre ... 7 gr. 15
Urée sanguine 0,20
Pas de cylindrurie
Chlor. urinaires par litre . 5 gr.

On arrête tout traitement spécifique, et le malade est mis au régime lacté et à la théobromine. Pendant son séjour à Broca, du 16 mars au 6 mai 1933, son état s'est lentement mais progressivement amélioré : l'albumine a atteint le chiffre maximum de 14 gr., pour osciller entre 8-10 gr. Les chlorures urinaires oscillent entre 2-6 gr. L'urée sanguine est restée tout le temps dans les chiffres normaux. Le 8 avril, on met le malade au Quinby, qu'il tolère au début à raison de deux injections par semaine ; il conserve une albuminurie de 8 gr. et de légers œdèmes malléolaires le soir. On essaie un traitement au cyanure qu'il supporte mal : céphalée, fièvre, albuminurie. On arrête le traitement ; l'albumine tombe à 3 gr. On essaie alors un traitement prudent au novar, deux injections de 0 gr. 02 qu'il tolère bien ; une injection de 0 gr. 10, qui est bien supportée ; une injection de 0 gr. 15, après laquelle on constate une nouvelle augmentation de l'albumine à 6 gr. et l'apparition à nouveau d'œdèmes malléolaires.

Obs. 3 (Tzanek, Mlle Jammet et Négréanu, *Bull. et mém. Soc. méd. des hôp.*, 22 juin 1934).

Femme de 32 ans, a eu en 1924 un enfant mort-né. Elle avait à ce moment une éruption sur le corps. Un B.-W. est pratiqué sans que le résultat soit communiqué à la malade. On pratique une série de 20 injections de bismuth qui sont parfaitement tolérées. De 1924 à 1934, elle ne reçoit aucun traitement. En avril 1934, elle vient consulter pour une céphalée très violente datant de deux mois avec perte de la mémoire. L'exa-

men clinique décèle chez cette malade l'abolition complète des réflexes tendineux, rotuliens et achilléens. Les pupilles, en mydriase, ne réagissent pas à la lumière. Les autres viscères semblent normaux. Le B.-W. dans le sang est fortement positif. Une ponction sous-occipitale donne les résultats suivants :

Lymphocytes	10,2
Albumine	0,35
Wassermann	+

On pratique le 30 avril une injection intra-musculaire de Quinby. Le lendemain de la piqûre : œdème considérable des membres inférieurs et des mains, albuminurie, cylindres granuleux dans les urines, cellules épithéliales, cellules rénales et rares leucocytes altérés. L'urée sanguine est de 0 gr. 25, la tension artérielle de 14-9. En deux à trois jours, les œdèmes disparaissent. Un dosage au tube d'Esbach de l'albumine montre des quantités indosables. La malade ayant toujours une céphalée atroce, on pratique le 8 mai une injection d'une demi-ampoule de cyanure de mercure dilué intra-veineux. La piqûre étant bien supportée, sans modification de l'albumine, on pratique une injection de 1 cgr. après trois injections de 1/2 cgr. Quatre heures plus tard, prurit intense, éruption urticarienne, œdème de la face et douleurs articulaires. Le lendemain apparition d'œdème des membres inférieurs. Après 48 heures de repos, disparition des œdèmes et de l'albuminurie. La malade fait remarquer que les cinq injections de cyanure de mercure ont eu une influence heureuse sur la céphalée atroce qu'elle présentait avant le traitement. Le 28 mai, on pratique à nouveau une injection de 1/2 cgr. de cyanure dilué. Quatre heures plus tard, apparition de prurit et d'urticaire. Le lendemain, œdème des membres inférieurs, albuminurie : 1 gr.

Le 11 juin, tout traitement étant suspendu, la malade ne présente plus d'œdème ni d'albuminurie. La cépha-

lée extrêmement pénible étant apparue à nouveau, on fait 1/4 cgr. de cyanure dilué dans 2 cc. d'eau. Dans l'après-midi, douleurs vives au niveau du genou droit, des épaules et des petites articulations des mains. Le lendemain, albuminurie à 0 gr. 50, frissons, douleurs lombaires. On pratique une injection de 1 cgr. de novar dilué dans 1 cc. d'eau. Cette injection est bien tolérée.

Le 13 juin, on pratique une injection de 2 cgr. de novar. Quatre heures après, apparition d'une urticaire généralisée et d'œdème des membres inférieurs, l'albumine urinaire remontant à 2 gr.

Le 18 juin, après cinq jours d'arrêt de traitement, la céphalée reprend et la malade réclame le traitement. On lui fait une injection de 1/4 cgr. de cyanure, ce qui donne lieu à des douleurs articulaires et à une nouvelle augmentation de l'albumine.

Obs. 4 et 5. — Intolérance rénale familiale, par A. Tzanck, E. Sidi et Al. Négréanu (*Bull. et mém. Soc. méd. hôp., Paris*, 19 juin 1936).

Les deux observations que nous avons l'honneur de rapporter, concernent deux cas d'intolérance rénale, l'un à forme œdémateuse, l'autre à forme hématurique, survenus chez deux membres de la même famille.

Obs. 1. M. M., âgé de 40 ans, atteint de syphilis héréditaire non soignée, est aveugle depuis l'âge de 6 ans. En août 1933, ayant présenté de la céphalée vive localisée au niveau de la région occipitale, on institua un traitement au novargyre (oxycyanure de mercure). Deux heures après la première piqûre de 1 cc., le malade accuse une exacerbation de la céphalée, et une élévation de la température à 40°. Le lendemain, apparaît un œdème considérable des membres inférieurs avec albuminurie importante.

Le diagnostic posé fut celui de réactivation syphili-

tique et la présence d'une réaction méningée avec B.-W. positif dans le liquide céphalo-rachidien semblait confirmer cette façon de voir. On continua donc le novargyre en augmentant la dose (2 cc.). Mais une demi-heure après cette deuxième injection, la température s'élève à 41°, l'œdème, qui avait diminué, se généralisa, réalisant une véritable anasarque. Les urines, rares, contenaient une grande quantité d'albumine.

L'un de nous, ayant examiné ce malade le lendemain, se trouva en présence d'un malade plongé dans le coma ; la température était revenue à la normale, mais l'œdème était généralisé et le malade n'urinait plus depuis 24 heures. Il s'agissait d'anurie, et non de rétention d'urine.

La tension artérielle était à 18-9. Le cœur normal. L'examen général montra simplement une diminution des réflexes du côté gauche.

Ayant posé le diagnostic d'intolérance rénale au mercure, plutôt que celui d'une réactivation syphilitique, on arrêta le novargyre. En 24 heures, le tableau se transforma, le malade sortit du coma, urina et les œdèmes diminuèrent.

L'évolution se fit vers la guérison complète en quelques jours, sans aucune séquelle rénale. Le taux d'urée sanguine est actuellement normal, la tension artérielle, 15-9.

Traité depuis cette époque régulièrement par le bismuth, le malade ne présenta plus aucune manifestation rénale.

Il est intéressant de signaler que ce malade est père de 3 enfants, ayant des stigmates nets de syphilis héréditaire. L'aîné naquit avec du pemphigus palmo-plan-taire.

La cadette a présenté, comme son père, à plusieurs reprises des accidents, lors d'un traitement mercuriel. Voici son observation :

Obs. 2. Née à terme, elle est, à sa naissance, hypotrophique et présente une très grosse rate.

A l'âge de cinq mois, on commence un traitement par des frictions mercurielles. Dès le deuxième jour du traitement, les urines furent sanglantes. Cette hématurie se reproduisit de plus en plus abondante et ne cessa que lorsqu'on arrêta définitivement le traitement mercuriel. Elle fut ensuite traitée par des injections de sulfarsénol et de bismuth, qu'elle supporta admirablement.

A l'âge de 5 ans, étant atteinte de phtyriase du cuir chevelu avec impétigo, on lui appliqua une pommade à l'oxyde jaune de mercure. Dès le lendemain, survint une hématurie qui se répéta durant 24 heures.

Obs. 6 (Tzanck, Klotz et Négréanu, A propos d'un cas de néphrite déclenchée par l'anatoxine antistaphylococcique, *Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp., Paris*, 13 mars 1935).

Malade âgée de 43 ans (Mme Le Beg.), atteinte de furonculose depuis trois ans, vient consulter le 6 janvier 1936. On lui fait une intra dermoréaction à l'anatoxine, qui est moyennement positive. Le 8 janvier, la malade reçoit 0 cc. 25 d'anatoxine; le 15 janvier 0 cc. 5; le 22, 0 cc. 5 et le 31, 0 cc. 5. Chaque injection est suivie d'une grosse réaction locale, érythémateuse et douloureuse. Sous l'influence du traitement, les éléments disparaissent, et après la quatrième piqûre, la malade est considérée comme guérie. Son taux d'antitoxines est de + 8 — 10, donc relativement élevé.

Quinze jours après le traitement, la maladie revient pour un œdème malléolaire apparu depuis huit jours et pour une récurrence de furonculose au niveau de la nuque. Deux jours après, l'œdème a gagné le reste du cors, l'albuminurie est de 8 gr. 50; la malade entre

dans le service. Sa tension artérielle est de 18-12. L'examen du sang a donné les chiffres suivants.

Urée	0,30
Protides totaux	60
Sérine	35
Globuline	25
Sérine /globuline	1,4
Cholestérine	3,60
Lipides	13

Dans les urines on note la présence de cylindres hyalins et l'absence de corps biréfringents.

Sous l'influence du régime déchloruré, les œdèmes ont rétrocedé ; l'albumine est descendue à 2 gr.

Antécédents héréditaires. Père mort des suites de néphrite chronique. Mère bien portante.

Antécédents personnels. A 24 ans et à 32 ans, chaque fois au cours d'une grossesse, albuminurie très légère. Intégrité rénale absolue depuis dix ans. Pas d'angine ni de grippe dans les jours qui ont précédé la néphrite. Pas de scarlatine dans les antécédents.

Obs. 7 (Tzanck, Klotz et Négréanu, Intolérance rénale à type de néphrose lipoïdique survenue cinq semaines après une série de sel bismuthique, *Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp., Paris*, 12 juin 1936.)

Mme L. W., âgée de 38 ans, est venue consulter à l'hôpital Saint-Antoine, le 29 mai 1933, pour des troubles fonctionnels divers. L'examen systématique montre l'existence d'une leucoplasie très nette aux deux commissures labiales, ce qui incite à pratiquer une réaction de B-W. qui se montre fortement positive. La malade nie tout antécédent de spécificité et ne présente, en effet, aucun stigmate clinique de syphilis en dehors de la leucoplasie. Les pupilles sont normales, les réflexes

tendineux normaux, l'auscultation du cœur ne montre pas de signes d'aortite.

Cependant, un deuxième Wassermann étant encore fortement positif, on met la malade en traitement, après avoir au préalable examiné les urines et constaté l'absence d'albumine.

Elle reçoit, du 12 janvier au 10 février 1934, une première série de Quinby, qu'elle supporte très bien et qui négative complètement ses réactions sérologiques.

Aux mois de mars et avril de la même année, elle reçoit une série de muthanol, qui est également bien supportée. Au mois de septembre 1934, on lui refait une série de muthanol, qu'elle suit régulièrement, mais signale cependant qu'après certaines piqûres, elle présentait de l'urticaire et de l'œdème de Quincke. Enfin, une série d'arqueritol au mois de mars 1935, et une série de muthanol en juillet 1935, sont parfaitement tolérées. Les urines sont examinées au début et à la fin de chaque série et ne contiennent jamais d'albumine.

Au mois d'août 1935, elle fait une grippe avec angine qui durent huit jours et ne sont suivies d'aucune complication locale ou générale. Le 9 octobre 1935, elle revient demander une série de piqûres.

L'examen des urines montrant en ce moment la présence d'albumine, la malade est immédiatement hospitalisée. Elle présente à ce moment, des œdèmes assez importants des membres inférieurs ; des œdèmes discrets des paupières ; elle accuse des douleurs lombaires assez violentes. Ces signes sont apparus depuis deux semaines environ. La diurèse est forte, 2 litres à 2 litres 500 par 24 heures. Ce sont des urines claires contenant entre 6 et 10 gr. d'albumine par litre, ne contenant pas de cylindres.

L'examen du sang pratiqué en ce moment, fournit les résultats suivants :

Urée sanguine	0,35
Cholestérol	3, 90
Protides	46, 40
Sérine	27
Globuline	16, 40
Sérine /globuline	1, 39
Lipides	13, 60
Chlorures	6, 02.

Le reste de l'examen général est négatif. La tension artérielle est de 15-10 au Vaquez. La température oscille entre 37° et 38°6. Enfin la réaction de Wassermann dans le sang est légèrement positive. La malade est mise au régime déchloruré et à la théobromine. Ses œdèmes ne diminuent pas, l'albuminurie diminue un peu pour persister pendant plusieurs jours autour du chiffre de 5 gr. par litre.

En raison de la réaction de Wassermann légèrement positive, on essaie un traitement antisypilitique prudent.

Le 30 octobre 1935, on injecte 0 gr. 05 de novar : le lendemain, les urines contiennent 12 gr. d'albumine par litre, alors que les jours précédents, elles ne contenaient que 4 gr. Trois jours plus tard, on tente une deuxième injection de 0 gr. 05 de novar ; l'albumine qui était redescendue au taux de 5 gr. remonte cette fois à 16 gr. par litre. Les urines ne contiennent toujours pas de cylindres et l'urée sanguine est autour du chiffre de 0 gr. 35.

En raison de ce type spécial de néphropathie œdémateuse et albuminurique rappelant d'assez près la néphrose lipoïdique, on décide d'instituer le traitement par l'extrait thyroïdien et de mettre la malade au régime normal. Du 17 au 27 novembre, elle reçoit des injections quotidiennes de doses progressivement croissantes d'extrait thyroïdien qui n'influent en rien, ni les

œdèmes ni l'albuminurie qui persiste toujours à 6 et 8 gr. par litre.

Enfin, à titre de thérapeutique désensibilisatrice, on met la malade au salicylate de soude, qu'elle prend par la bouche à la dose de 2 gr. par jour, pendant 15 jours. Si le salicylate n'a amené aucune amélioration, il faut noter que le chiffre d'albumine n'a pas augmenté et que l'urée sanguine est restée dans les chiffres normaux.

Le 16 décembre on pratique une injection de 1/2 cc. de bivatol. Neuf jours plus tard, la malade présente brusquement une albuminurie à 22 gr. alors que les jours précédents, elle n'avait pas dépassé 6 à 8 gr. La malade sort du service le 27 décembre avec une albuminurie à 4 gr.

On la revoit le 20 mars 1936. Elle est apparemment guérie, ne présente plus d'œdèmes et les urines ne contiennent plus d'albumine. Un examen du sang pratiqué à cette date, a donné les renseignements suivants :

Protides	78, 80
Sérine	50,90
Globuline	27,90
Sérine /globuline	1,82
Lipides	6, 25
Cholestérol	3,75
Urée	0,29

Il s'agit en somme d'une malade, spécifique, qui après avoir bien supporté trois séries de bismuth et une série de mercure, fait quatre semaines après une quatrième série de bismuth, une intolérance rénale à type de néphrose lipoïdique.

Obs. 8 (inédite, recueillie dans le service de M. le Professeur Labbé).

M. G., 24 ans, employé de poste, a attrapé au mois

de décembre 1931, un chancre syphilitique de la verge. L'examen ultra microscopique ayant montré la présence de tréponèmes, on institue immédiatement un traitement au novarsénobenzol. Le malade supporte admirablement deux séries complètes de novarsénobenzol, séparées par un repos de 4 semaines. Il n'a jamais présenté le moindre accident en cours de traitement, jamais d'albumine dans ses urines. Au mois de juillet 1932, on commence une nouvelle série de novarsénobenzol. Les trois premières injections de 0 gr. 15, 0 gr. 30, 0 gr. 45 sont supportées sans incidents.

Le 29 juillet il reçoit 0 gr. 60. Il est pris brusquement le 30 juillet, dans l'après-midi, d'une douleur abdominale violente accompagnée de vomissements. En même temps, bouffissure du visage, soif intense, altération profonde de l'état général. Il est hospitalisé le 30 juillet, à la salle Rabelais, lit n° 16.

Le lendemain matin, on se trouvait en présence d'un malade ayant des œdèmes volumineux, blancs, mous, indolents au niveau des membres inférieurs. Les urines, très foncées, très diminuées (250 cc. par 24 h.) contenaient 12 gr. d'albumine par litre, des cylindres granuleux et hématiques. L'urée sanguine était de 4 gr. 20.

Par ailleurs, la tension artérielle était de 19-12 au Vaquez ; au niveau du cœur, on trouvait un bruit de galop.

La réaction de Bordet-Wassermann est négative.

Malgré la thérapeutique (saignées, sérum, diurétiques, etc.), le malade meurt six jours après son entrée dans le service, après avoir présenté jusqu'à 13 gr. d'albumine dans les urines.

En somme : néphrite aiguë, œdémateuse, albuminurique et azotémique à la suite d'une injection de 0 gr. 60 novarsénobenzol chez un malade ayant supporté au préalable, sans le moindre incident, deux séries complètes du même produit.

Obs. 9 (inédite, communiquée par M. le Docteur Tzanck).

M. P., médecin, âgé de 56 ans, enfant unique. Père mort à 90 ans, mère en vie à 81 ans. Antécédents personnels : rougeole, rhumatisme articulaire, appendicite aiguë en 1909, dyspeptique ou insuffisant hépatique.

En mars 1937, une radiographie de l'estomac aurait montré un ulcus de la petite courbure. « Je tente la thérapeutique de choc écrit notre confrère », et se pratique le 1^{er} mars une injection de 1 cc. hémostyl qui n'est suivie d'aucune réaction. Le 5 mars, deuxième injection de 1 cc. et 1/2 d'hémostyl. Le 8 mars au lever : vertiges, urticaire, diarrhée, hypotension, vomissements, anurie. Le lendemain reprise de la diurèse mais albuminurie. Le malade n'a aucun passé rénal.

Tout est rentré dans l'ordre sauf l'albuminurie qui a persisté plusieurs semaines. L'exploration fonctionnelle du rein pratiquée à plusieurs reprises n'a montré aucune déficience.

REVUE DES OBSERVATIONS DE LA LITTÉRATURE

Nous avons réuni dans ce chapitre la plupart des observations d'intolérances rénales publiées dans ces dernières années. Pour chaque cas, nous avons indiqué : les auteurs (dont on trouvera la référence bibliographique à la fin de l'ouvrage), le type clinique de la néphrite, la substance déclenchante et la dose lorsque celle-ci a été indiquée, l'évolution de l'accident, l'étude du terrain lorsqu'elle a été pratiquée. Comme dans le chapitre précédent, le seul critère qui nous a permis de classer les observations, est le critère clinique.

I. Néphrites azotémiques et anuriques

Obs. 1. — (Truc et Arnal). Néphrite azotémique avec crises convulsives chez un tuberculeux traité par les sels d'or. Azotémie à 1 gr. 25. Guérison.

Obs. 2. — (Et. May, Kaplan, Bolgert). Oligurie, albuminurie, azotémie à 4 gr. après injection de 0 gr. 30 novarsénobenzol. Guérison.

- Obs. 3.** — (Millian). Anurie après une friction mercurielle. Guérison.
- Obs. 4.** — (Lesné). Azotémie à 5 gr. 60 après une injection de 0 gr. 15 novarsénobenzol. Evolution mortelle. Le malade avait bien supporté au préalable plusieurs séries arsénicales complètes.
- Obs. 5.** — (Giacardy). Néphrite azotémique mortelle après injection de 0 gr. 30 novarsénobenzol. Aucun passé rénal. Lésions banales congestives, à l'examen anatomique.
- Obs. 6.** — (Caussade et Regnaud). Anurie suivie de mort après une injection de 0 gr. 30 novarsénobenzol.
- Obs. 7.** — (Tzanck et Weiller). Anurie après injection d'anthéma. Guérison.
- Obs. 8.** — (Thèse de Kohen). Anurie qui dure trois jours, consécutive à l'ingestion d'un cachet d'algo-cratine. Azotémie à 0 gr. 80. Guérison.
- Obs. 9.** — (Thèse de Kohen). Anurie après injection d'anthéma. Guérison.
- Obs. 10.** — (Thèse de Kohen). Anurie après injection d'hémostyl. Guérison.
- Obs. 11.** — (Tzanck et Cottet). Néphrite azotémique mortelle après 1 cc. de novasurol chez un malade atteint de pleurésie.
- Obs. 12.** — (Tzanck et Cottet). Injection dans les varices de 4 cc. d'une solution à 1 p. 100 d'iodure de mercure. Anurie et évolution mortelle en 7 jours. La malade avait très bien supporté, deux mois auparavant, plusieurs injections de la même solution. Jamais d'albuminurie.

- Obs. 13.** — (Lemierre et Et. Bernard). Néphrite azotémique après lavage urétral avec une solution d'oxycyanure de mercure 1 p. 10.000.
- Obs. 14.** — (J. Olmer et Sarradon). Néphrite azotémique mortelle après injection de 0 gr. 05 myochrysine.
- Obs. 15.** — (Chauffard et Gouraud). Chez un syphilitique secondaire une néphrite œdémateuse, albuminurique et azotémique apparaît après 40 frictions mercurielles. Une injection de 5 mgr. de cyanure de mercure provoque l'anurie et la mort.
- Obs. 16.** — (A. Tzanck). Néphrite aiguë azotémique accompagnée d'urticaire après transfusion et injection d'hémostyl. Guérison.
- Obs. 17.** — (Arzac et Bargues). Anurie et érythème du 9^e jour le lendemain d'une injection de 0 gr. 45 novarsénobenzol. Guérison.
- Obs. 18.** — (Baldrige). Anurie mortelle à la suite de transfusions de sang. Insuffisance de compatibilité.
- Obs. 19.** — (Daniel, Florian et Ionesco). Néphrite aiguë azotémique après transfusion sanguine entre individus compatibles; le 12^e jour, *maladie du sérum*. Guérison.
- Obs. 20.** — (Oliensis). Néphrite azotémique consécutive à une transfusion. Sangs compatibles. Guérison.
- Obs. 21.** — (Witts). Néphrite aiguë azotémique après transfusion. Mort.
- Obs. 22.** — (Janty). Néphrite aiguë azotémique après transfusion. Evolution mortelle. Pas d'épreuve préalable concernant la compatibilité.

- Obs. 23.** — (Bordley). Anémie et urémie après transfusion de sangs incompatibles. Guérison.
- Obs. 24.** — (Bordley). Anémie. Néphrite azotémique mortelle après transfusion de sangs compatibles.
- Obs. 25.** — (Shera). Anurie mortelle causée par une transfusion de sang incompatible.
- Obs. 26.** — (Béraud). Après une transfusion de 280 cc. réaction immédiate puis anurie complète au 3^e jour. Décapsulation. Guérison. Incompatibilité sanguine.
- Obs. 27.** — (Boidin, Berthaux, Beyraud). A la fin d'une transfusion : syncope. Quatre heures après : température à 40°. Le lendemain : oligurie. Le 6^e jour : crise éclamptique. Guérison. Sangs compatibles.
- Obs. 28.** — (Ingelbrecht et Snoeck). Transfusion de 150 cc. de sang. Néphrite aiguë azotémique, hypertensive et convulsive.
- Obs. 29.** — (Curtis). Anurie consécutive à une transfusion.
- Obs. 30.** — (Bancroft). Anurie consécutive à une transfusion. Guérison.
- Obs. 31.** — (Goormatigh). Transfusion pratiquée sans chercher les compatibilités sanguines. Tolérance immédiate. Secondairement anurie mortelle.
- Obs. 32.** — (Irsigler). Perforation d'ulcus. Intervention. Transfusion. Néphrite azotémique mortelle.
- Obs. 33.** — (Landois). Hématurie après transfusion avec donneur universel. Azotémie. Anurie. Mort.
- Obs. 34.** — (Mlle Herr). Transfusion. Anurie. Mort. Incompatibilité sanguine.

- Obs. 35.** — (Mlle Herr). Anurie après une transfusion de sang compatible.
- Obs. 36.** — (Gaté et Montlaur). Anurie au cours d'un traitement bismuthique. Guérison. Persistance d'une azotémie un peu élevée.
- Obs. 37.** — (Vigne). Anurie mortelle au cours d'un traitement bismuthique. Coexistence d'urticaire.
- Obs. 38.** — (Méry et Hallé). Choc avec anurie complète consécutifs à une 4^e injection de vaccin antityphique chez un sujet de 18 ans. Guérison.
- Obs. 39.** — (Méry et Hallé). Choc violent. Oligurie ; albuminurie à la 2^e injection de vaccin antityphique. Guérison.
- Obs. 40.** — (Méry et Hallé). A la suite d'une troisième injection de vaccin T.A.B. chauffé : choc immédiat, érythème, anurie. Guérison.
- Obs. 41.** — (Guillemin). Anurie mortelle consécutive à une injection de vaccin polymicrobien.
- Obs. 42.** — (Bézy et Fabre). Le 3^e jour après une injection de 10 cc. de sérum antidyphtérique : urticaire. Œdèmes généralisés. Anurie. Mort le 8^e jour dans un tableau de coma urémique.
- Obs. 43.** — (Lemierre). Néphrite aiguë contemporaine de la maladie sérique après injection de sérum antidyphtérique. Anurie. Azotémie supérieure à 3 gr. Guérison.
- Obs. 44.** — (*id.*).
- Obs. 45.** — (inédite). Anurie et albuminurie après 2 injections d'hémostyl.

II. Néphrites œdémateuses et albuminuriques

- Obs. 46.** — (Cl. Simon). Oligurie, albuminurie, cylindrurie après la 4^e injection d'une série de bismuth. Guérison. Possibilité de continuation par la suite d'un autre traitement bismuthique. A noter qu'il n'y a pas eu de stomatite.
- Obs. 47.** — (Lemierre). Albuminurie à 10 gr. après une injection de 0 gr. 75 chrysalbine. Evolution mortelle.
- Obs. 48.** — (Paraf, Chatron, Abaza). Néphrite aiguë albuminurique et azotémique, consécutive à une injection de vaccin polymicrobien. Guérison.
- Obs. 49.** — (Milhit et Fouquet). Néphrite albuminurique et œdémateuse après injection de sérum antidyphtérique. Guérison, 2 cas.
- Obs. 50.** — (Tzanck, Mlle Jammet et Négréanu). Néphrite aiguë œdémateuse après 0 gr. 15 novarsénobenzol. Guérison mais persistance d'albuminurie légère. Reprise des accidents lors d'un essai thérapeutique par 1/2 cc. cyanure de mercure.
- Obs. 51.** — (Tzanck, Mlle Jammet et Négréanu). Néphrite œdémateuse après une injection de Quinby. Guérison. Intolérance au cyanure de mercure. 2 cas.
- Obs. 52.** — (Mauriac). Albuminurie et anasarque au cours d'un traitement mixte.
- Obs. 53.** — (Mosny et Moutier). Anasarque et albuminurie après 1 cc. cyanure de mercure. Evolution mortelle.
- Obs. 54.** — (Aubertin et Destouches). A la cinquième année de la syphilis, une seule injection de Quinby : oligurie, albuminurie, stomatite grave. Mort.

- Obs. 55.** — (Tzanck, Sidi et Négréanu). Néphrite œdémateuse et albuminurique après 1 cc. novargyre. Cessation des accidents. Œdèmes et albuminurie importantes après une 2^e injection de 1 cc. novargyre. Guérison.
- Obs. 56.** — (Tzanck, Klotz et Négréanu). Néphrite œdémateuse après injection d'anatoxine staphylococcique. Guérison.
- Obs. 57.** — (Tzanck et Couder). Néphrite aiguë œdémateuse et albuminurique après ingestion de viande crue de cheval. Azotémie 1 gr. 59. Guérison.
- Obs. 58.** — (Tzanck, Richet fils et Couder). A la suite d'une ingestion de viande crue de cheval chez un sujet ayant reçu du sérum antitétanique : crise d'asthme puis néphrite albuminurique, œdémateuse et azotémique, enfin purpura. Guérison absolue sans séquelles.
- Obs. 59.** — (Tzanck, Richet fils et Couder). Néphrite œdémateuse et albuminurique après 0 gr. 15 novarsénobenzol. Guérison. Un traitement ultérieur au Quinby est bien supporté.
- Obs. 60.** — (Tzanck, Richet fils et Couder). Spécifique ayant bien supporté une première série de novarsénobenzol avec 5 injections de 0 gr. 90. On reprend le traitement. A 0 gr. 30, albuminurie massive. On arrête. On tente un traitement au sulfarsénol, puis au cyanure de mercure. Mêmes accidents. Persistance d'une albuminurie à 3 gr.
- Obs. 61.** — (Thèse de Kohen). Albuminurie et oligurie après une transfusion sanguine de sang compatible. Guérison.
- Obs. 62.** — (Bourgeois, Courtois, Porcher, Giraud). Néphrite œdémateuse mortelle après injection d'un sel d'or. Guérison.

- Obs. 63.** — (Coste, Gauthier-Villars et Kreis). Néphrite œdémateuse mortelle après injection de 0 gr. 05 crysalbine.
- Obs. 64.** — (Cordier, Croizat et Griffon). Anasarque et albuminurie au cours de la 2^e série de crysalbine chez une malade ayant préalablement bien supporté une série de crysalbine. Evolution mortelle.
- Obs. 65.** — (Thèse de Jauneau). Deux cas d'albuminurie à la 3^e ou 4^e piqûre de sanocrysine. Guérison, mais impossibilité de poursuivre le traitement.
- Obs. 66.** — (Lemierre). Œdèmes et albuminurie (4 gr.) à la 3^e injection d'huile grise chez une malade ayant bien supporté trois séries de novar.
- Obs. 67.** — (Chauffard et Gouraud). Néphrite œdémateuse mortelle après une friction mercurielle.
- Obs. 68.** — (Tzanck et Cottet). Néphrite œdémateuse après lavage à l'oxycyanure. Guérison.
- Obs. 69.** — (Mme Bourgeois). Néphrite œdémateuse, albuminurique et azotémique (1 gr.) après une injection de 0 gr. 25 crysalbine chez une malade ayant fait au cours d'une série antérieure des accidents cutanés. Guérison.
- Obs. 70.** — (Mme Bourgeois). Tuberculeux âgé de 24 ans qui supporte sans incidents une première série de 3 gr. 50 de crysalbine. Un an plus tard, on commence une nouvelle série. Albuminurie à 8 gr. Anasarque. Mort. Examen histologique des reins : lésions d'amylose indiscutable.
- Obs. 71.** — (Mme Bourgeois). Une 1/2 heure après une injection intraveineuse de crysiodal, douleurs lombaires. Le lendemain : œdèmes, albuminurie à 1 gr. 50. Guérison.

III. Néphrites hématuriques et hémoglobinuries

- Obs. 72.** — (Galliot). Malade qui avait bien supporté plusieurs séries de bismuth. A la 5^e injection d'une nouvelle série de carbonate de bismuth, hématurie et purpura. Mort dix jours après.
- Obs. 73.** — (Tzanck, Sidi, Négréanu). Hématurie après friction mercurielle. Guérison.
- Obs. 74.** — (Joltrain). Hémoglobinurie après une deuxième transfusion de sang compatible. Crise hémoclasique. Urticaire. Guérison.
- Obs. 75.** — (Joltrain). Hémoglobinurie et crise de Raynaud après transfusion. Guérison.
- Obs. 76.** — (Stieffel). Hémoglobinurie paroxystique après transfusion de sang compatible chez une hépatique.
- Obs. 77.** — (Sicard et Bonnet). Hémoglobinurie suivie d'anurie mortelle après transfusion de 400 cc. Incompatibilité sanguine.
- Obs. 78.** — (Kohen). Néphrite hématurique après hémostyl. Guérison.
- Obs. 79.** — (Tzanck). Néphrite hématurique accompagnée d'urticaire et de rectocolite consécutive à l'ingestion d'un comprimé de sympathyl.

IV. Néphrose lipoïdique

- Obs. 80.** — (Tzanck, Laudat et Pautrat). Néphrose lipoïdique consécutive à une injection de 0 gr. 45 novarsénobenzol chez un malade qui a auparavant supporté plusieurs séries d'arsenic et de bismuth. Persistance après la guérison apparente, d'une albuminurie de 3 gr.
- Obs. 81.** — (Codounis). Syndrome de néphrose lipoïdique apparu au cours d'un traitement arsenical. Arrêt du traitement. Guérison.
- Obs. 82.** — (Codounis). Syndrome de néphrose lipoïdique au cours d'un traitement bismuthique.
- Obs. 83.** — (Weinenbach, Martineau, Brocard, Malinsky). Néphrose lipoïdique après chrysothérapie.
- Obs. 84.** — (Tzanck, Laudat, Pautrat). Néphrose lipoïdique après 0 gr. 30 novarsénobenzol. Guérison incomplète. Albuminurie pour 1/4 cc. cyanure de mercure.
- Obs. 85.** — (Tzanck, Klotz, Négréanu). Syndrome de néphrose lipoïdique à la fin d'un traitement bismuthique.
- Obs. 86.** — (Brodin et Grigaut). Syndrome de néphrose lipoïdique précédé d'urticaire après ingestion d'un gâteau moka (?). Guérison.

V. Hépatonéphrites

- Obs. 87.** — (Sépet, Sardou et Vagne). Hépatonéphrite aiguë post-sérothérapique (sérum antitétanique). Guérison.
- Obs. 88.** — (Roger, Sicard, Paillas, Vague). Urticaire, arthrite, albuminurie et ictère, hépatomégalie chez une ancienne urticarienne. Guérison.
- Obs. 89.** — (Cain et Mlle Barnaud). Anurie. Syndrome de Landry. Hépatonéphrite après une transfusion de sang sûrement incompatible. Evolution mortelle.
- Obs. 90.** — (Bordley). Hépatonéphrite et accidents cutanés après transfusion de sangs compatibles. Guérison.
- Obs. 91.** — (Gaucher). Après une 2^e injection de 606, éruption scarlatiniforme, hématurie, ictère. Guérison.
- Obs. 92.** — (Policard et Pinard). Après une 3^e injection de novar : syncope, hyperthermie, ictère, oligurie. Mort.
- Obs. 93.** — (Merklen, Parturier et Wolf). Le soir d'une dernière injection de novar : vomissement, ictère, cylindrurie, purpura. Mort.
- Obs. 94.** — (Moreau *in* thèse Lazerat). Une femme de 16 ans reçoit 4 injections de novar, une par mois. Crise nitritoïde. Ictère. Albuminurie. Syndrome hémorragique. Azotémie à 7 gr. 67. Mort.
-

V. CARACTÈRES GÉNÉRAUX DES INTOLÉRANCES RÉNALES

Nous étudierons dans ce chapitre les caractères étiologiques, cliniques, évolutifs et biologiques des intolérances rénales, tels qu'ils se dégagent d'après l'étude d'un grand nombre d'observations que nous avons pu réunir. Nous ne donnerons ici aucune interprétation et nous nous bornerons à exposer les faits. Nous verrons dans un des chapitres suivants les problèmes pathogéniques et physiopathologiques qui en découlent.

a) Caractères étiologiques

Comme toutes les autres intolérances viscérales ou cutanées, les intolérances rénales surviennent soit pour des doses infra toxiques de substances toxiques, soit pour des substances anodines. L'agent provocateur intervient donc, non pas à titre de toxique, mais à titre de réactogène. La dose nocive est variable selon les sujets et essentiellement individuelle.

Ainsi, a-t-on pu voir survenir une néphrite azoté-

mique mortelle après une seule injection intra-musculaire de 5 cgr. d'un sel d'or (obs. 14), une néphrite œdémateuse après 0 gr. 05 chrysalbine (obs. de Coste-Gauthiers Villars et Kreis), doses qui sont nettement inférieures aux doses de sels d'or expérimentalement toxiques chez tous les animaux de même espèce (P.V. Radot, E. Gilbrin et M^{lle} Gauthier Villars).

Les accidents rénaux de la chimiothérapie antisyphilitique nous ont fourni également de nombreux exemples. La plupart des accidents que nous avons observés sont toujours survenus au début d'un traitement arsenical, mercuriel ou bismuthique et pour des doses infimes. Citons seulement le cas d'une malade (obs. 2), qui fit une néphrite œdémateuse après 0 gr. 15 novar, et qui recommença des accidents analogues toutes les fois que nous essayâmes un autre traitement (1/2 cc. Quinby, 1/2 cc. cyanure de Hg.).

Enfin, nous avons vu dans le chapitre précédent, des néphrites survenir pour des substances réellement non toxiques (viande crue de cheval, vaccin polymicrobien, algocratine, anatoxine staphylococcique etc.). Un deuxième fait, sur lequel Tzanck et Cottet, Et. Bernard, Méry et Hallé ont déjà insisté, c'est la fréquence des intolérances rénales chez des sujets jeunes, au-dessous de 40 ans en général et indemnes de toute tare rénale antérieure. Ces deux derniers

auteurs ont insisté sur le fait que les deux malades qui ont présenté des néphrites après une vaccination antityphique avaient un rein en apparence sain avant la vaccination et que d'autre part, ils ont vacciné des malades ayant une lésion rénale antérieure, sans observer d'accidents.

Sézary a rapporté également le cas d'un malade atteint de néphrite chronique post-scarlatineuse et qui a supporté parfaitement de nombreux traitements antisiphilitiques.

Enfin, nous devons également insister sur la *date d'apparition* des accidents d'intolérance rénale. Disons ici simplement qu'ils peuvent être *précoces* et survenir presque au cours même de l'ingestion ou de l'injection de la substance nocive ; *médiats*, survenant dans les premiers jours d'un traitement spécifique par exemple ; ou enfin *retardés*, apparaissant après une période d'incubation assez longue. Nous verrons plus loin l'importance que ce classement acquiert dans l'interprétation des intolérances rénales et la lumière qu'elle jette sur certains faits de la pathologie. En conclusion, au point de vue étiologique : doses minimales des substances toxiques ou substances anodines ; sujets jeunes sans lésion rénale antérieure ; accidents précoces, médiats ou tardifs.

b) **Caractères cliniques**

Début le plus souvent brusque et imprévisible, polymorphisme clinique extrême dépendant du sujet et indépendant de la cause, coexistence fréquente avec d'autres intolérances, apparition possible en dehors de toute sommation extérieure, tels sont les caractères cliniques essentiels des intolérances rénales.

Le début est brusque, inopiné, parfois succédant à peine de quelques heures à l'ingestion ou à l'injection du produit nocif, d'autres fois survenant après une phase d'incubation plus ou moins longue. Parmi les symptômes immédiats nous mettrons au premier plan les douleurs lombaires que nous avons vu souvent apparaître à peine une injection de novar terminée, ou au décours même d'une transfusion.

L'albuminurie est également un accident fréquent et qui survient en règle le lendemain de l'injection. Elle acquiert ainsi une valeur prophylactique de premier ordre, l'examen systématique des urines avant et après chaque injection, au cours d'un traitement spécifique par exemple, permettant souvent d'éviter des accidents graves.

Le polymorphisme clinique est extrême. Sur 94 observations que nous avons réunies, nous avons trouvé : néphrite azotémique et anuries, 45 cas ; néphrite hématurique, 8 cas ; néphrite œdémateuse

et albuminurique, 26 cas ; néphrose lipoïdique, 7 ca ; hépatonéphrites, 8 cas.

Il n'est donc pas possible d'individualiser un type clinique d'intolérance rénale. Ceci, nous le verrons dans le chapitre suivant, est un des faits pour lequel les intolérances rénales ne trouvent pas leur place « à côté » des autres états rénaux dans les diverses classifications des néphropathies. Nous devons cependant signaler qu'il est un accident que de nombreux auteurs ont observé avec plus de fréquence peut-être au cours des intolérances rénales, ce sont les hématuries. Mais, si le tableau clinique des néphrites d'intolérance est tellement polymorphe, ce tableau clinique, indépendamment de la substance nocive, dépend uniquement du sujet. Le même sujet, aux reins sensibles, fera toujours le même accident rénal.

Il nous est arrivé souvent d'observer chez un même malade des œdèmes ou de l'albuminurie survenant aussi bien pour le mercure, que pour le bismuth ou l'arsenic.

La coexistence d'autres accidents d'intolérance est un caractère de premier ordre. M. Tzanck a été le premier à insister sur le fait que les « néphrites anaphylactiques » surviennent souvent chez des sujets ayant présenté des troubles divers, tels que urticaire, arthralgies, troubles intestinaux divers, œdèmes fugaces etc., qui sont autant d'intolérances organiques, cutanées,

articulaires, intestinales. Et. Bernard est revenu également sur les mêmes faits à propos de la néphrite aurique. Toutes ces manifestations sont autant de critères d'un terrain hypersensible. Nous le reprendrons à propos du diagnostic des intolérances rénales.

c) **Caractères évolutifs.**

En opposant l'intoxication à l'intolérance, M. Tzanck donnait en 1932, comme caractères évolutifs de toutes les intolérances, les suivants : incubation ou phase préparatoire ; évolution par crises avec guérison subite, totale, définitive ; bénignité des accidents malgré leur gravité apparente ; absence de séquelles.

L'étude des néphrites chimiothérapiques et des intolérances rénales en général, nous a montré que, si ces caractères évolutifs étaient exacts pour des intolérances cutanées, articulaires etc., il n'en est pas de même pour des réactions d'ordre rénal. En 1934, avec M. Tzanck, nous avons publié à la Société médicale des hôpitaux de Paris, plusieurs cas de néphrites d'intolérance ayant amené la mort ou ayant guéri mais laissant derrière elles des séquelles.

Nous avons ainsi décrit des intolérances rénales subaiguës et des intolérances rénales mortelles. Depuis, nous avons pu constater que cette évolution n'est

malheureusement pas exceptionnelle. Dans nos 94 observations, nous avons noté une évolution mortelle dans 24 cas.

C'est en ceci d'ailleurs que les intolérances rénales se distinguent des autres intolérances. Ce fait tient essentiellement à la fonction même du rein qui, supprimée même de façon transitoire, peut entraîner des troubles irréparables. En effet, si une erythrodermie, si une arthralgie, si un œdème de Quincke peuvent durer plusieurs jours et guérir sans laisser de traces, l'évolution d'une néphrite d'intolérance le plus souvent favorable, peut dans certains cas, soit guérir mais en laissant des séquelles, soit avoir une évolution fatale.

d) **Caractères biologiques**

Le caractère biologique majeur des intolérances rénales, est de survenir sur des terrains particuliers. C'est donc l'étude du terrain qui sera un point important dans les étapes du diagnostic d'une intolérance rénale. Cette étude comprendra plusieurs phases :

La recherche dans les antécédents de ces sujets de l'existence d'autres manifestations d'hypersensibilité individuelle : asthme, urticaire, œdème de Quincke, survenues spontanément, à l'occasion d'une médication quelconque, de l'ingestion de certains aliments, etc.

L'exploration de la sensibilité individuelle au moyen de tests qui, pour inconstants qu'ils soient dans leurs résultats, sont encore un bon indice en faveur de la sensibilité individuelle pour telle ou telle substance : cuti ou intra-dermo-réaction à la substance nocive ; épreuve d'anaphylaxie passive ; épreuve de Prausnitz Kutzner, etc. Rappelons à ce sujet que, dans certains cas, on a pu réaliser de véritables intolérances rénales expérimentales chez des sujets qui, après chaque piqure de novar par exemple, avaient dans leurs urines des quantités plus ou moins abondantes d'albumine.

Cette étude du *terrain* peut dans certains cas aller plus loin et déceler l'existence d'un trouble endocrinien ou sympathique. Dans ce cas, par une médication endocrinienne ou vago-sympathique, on peut espérer une modification du terrain entraînant ultérieurement une véritable désensibilisation.

L'épreuve thérapeutique, enfin, est de toute première importance dans les étapes du diagnostic. Dans la grande majorité des cas la suppression de la substance nocive marque également la disparition des accidents. A chaque tentative de reprise du traitement on voit apparaître des accidents souvent plus graves. Nous avons montré précédemment la réserve qu'on doit faire pour le rein où les lésions ne sont pas toujours spontanément et totalement résolutive.

Conclusions. — *Les intolérances rénales ont pour caractères étiologiques de survenir pour des doses minimales de substances toxiques ou pour des substances anodines ; de survenir chez des sujets n'ayant aucune lésion rénale antérieure. Elles peuvent être précoces, médiales ou tardives. Cliniquement ce sont des accidents à début brutal, polymorphes dans leur aspect, coexistant souvent avec d'autres intolérances. Si leur évolution est bénigne dans la majorité des cas, on peut voir des formes subaiguës prolongées, ou mortelles. Enfin, au point de vue biologique, le terrain spécial hypersensible est leur caractère majeur.*

VI. LA PLACE DES INTOLÉRANCES RÉNALES DANS LE CLASSEMENT DES NÉPHROPATHIES ¹

Quelle est la place des intolérances rénales dans le classement des néphropathies ? Pour essayer de répondre à cette question nous voudrions d'abord passer rapidement en revue les diverses classifications des néphrites qui ont été proposées ; nous verrons ainsi, qu'il est très difficile de trouver aux intolérances rénales une place « à côté » des néphropathies reconnues. En effet, comme nous l'avons montré dans le chapitre précédent, les néphrites d'intolérance ne répondent ni à un type anatomique défini, ni à un type clinique ou étiologique, ni à un type physio-pathologique. Or, les diverses classifications proposées sont effectivement basées sur des caractères anatomiques, cliniques ou physio-pathologiques. Après avoir passé en revue les différentes classifications de néphropathies, nous proposerons nous-mêmes, sinon une

1. Ce chapitre a été rédigé en grande partie en collaboration avec MM. Tzanck et J. Cottet (*Presse Médicale*, 9 mai 1936).

classification, tout au moins une manière de voir, dans laquelle, derrière les types anatomique, clinique ou physiopathologique, on s'efforce de trouver la nature réelle de ces différents types.

Nous décrirons ainsi une classification en deux plans, tenant compte à la fois de l'apparence clinique et de l'essence réelle des lésions.

A. Les diverses classifications en pathologie rénale

Le problème de la classification en pathologie rénale a intéressé les médecins de toutes les époques. La classification basée sur les altérations anatomiques des reins fut la première en date. Nous ne ferons que signaler la classification de Bright (rein mou blanc jaunâtre, rein tacheté granuleux, rein lobulé), la classification de Traube (prolifération intertubulaire et prolifération péri-glomérulaire), celle de Wilks, Johnson, Barthez, Lecorché pour arriver à la classification de Charcot qui décrit une néphrite parenchymateuse et une néphrite épithéliale et attribue à chaque forme anatomique, un tableau clinique bien défini. La classification anatomo-pathologique, abandonnée un certain temps en faveur des classifications étiologiques ou physio-pathologiques, a été reprise dans ces dernières années en Allemagne par Löhlein,

Lubarsch et surtout Volhard et Fahr et en France, par Oberling d'une part, par Chabanier et Lobo-O'Neill d'autre part. Volhard et Fahr distinguent dans leur classification : les néphroses (groupe dégénératif), les néphrites (groupe inflammatoire) et les néphro-scléroses (groupe artério-scléreux ou vasculaire primitif). Oberling a poussé plus loin les tentatives de parallélisme entre les signes cliniques et les types anatomiques et il propose une classification morphologique des néphrites dont il distingue cinq types : néphrite parenchymateuse toxique, néphrite parenchymateuse infectieuse, néphrite interstitielle, néphrite chronique d'origine ascendante et sclérose rénale d'origine vasculaire.

Toutes les classifications basées sur des critères anatomiques ont soulevé de nombreuses objections. Rathery et Froment en ont fait récemment une critique détaillée sur laquelle nous ne reviendrons pas mais qui montre l'insuffisance de toutes les classifications basées sur des altérations anatomiques.

Ce fut le tour des classifications d'ordre étiologique. Lecorché et Thalamon, Chauffard et Laederich, essayèrent de superposer le mode et la durée des néphrites à la plus ou moins grande nocivité de l'agent pathogène. Ainsi furent individualisées des néphrites aiguës, subaiguës et chroniques. La classification étiologique, bien que plus complète que la

classification anatomique, ne tient cependant pas compte des troubles humoraux qui accompagnent le disfonctionnement rénal.

C'est avec l'école de Widal et Achard que naquit la classification physiopathologique, basée moins sur la localisation des lésions que sur l'intensité et la modalité du trouble fonctionnel rénal. Après avoir étudié l'importance des troubles de la sécrétion du NaCl et des variations du taux de l'urée sanguine, Widal décrit deux types de néphrites : la néphrite avec œdèmes et rétention chlorurée et la néphrite azotémique. Castaigne décrit à la même époque la néphrite hydropigène et la néphrite urémigène. Les mêmes auteurs, avec Lemierre et P.V. Radot ajoutent plus tard, aux deux types précédents de néphrites, l'albuminurie simple, la néphrite hématurique et la néphrite hypertensive. La classification de Widal et Achard marque un point considérable dans l'histoire des néphrites. Elle a montré la complexité de la fonction rénale, la synergie existant entre les différentes fonctions et a entraîné des conséquences thérapeutiques de premier ordre.

Récemment, Rathery et Froment, après avoir apporté des critiques aux classifications anatomique, étiologique ou physiopathologique, proposent une classification basée essentiellement sur l'absence ou l'existence d'insuffisance rénale. Ainsi les néphrites

sans insuffisance peuvent être : albumineuses, hématuriques ou hypertensives. Dans le même cadre rentre la néphrose lipoïdique. Les néphrites avec insuffisance rénale peuvent être : avec hyper ou hypo chlorémie, avec troubles de la sécrétion uréique, avec œdèmes et rétention chlorurée, sèches, azotémiques ou mixtes. A cette classification qui complète celle de Widai et qui constitue un tableau synoptique très clair, Mariante propose d'ajouter aux néphropathies sans insuffisance, les intolérances rénales, les albuminuries alimentaires, médicamenteuses et anaphylactiques.

Enfin, nous ne saurions terminer cette liste déjà longue des diverses classifications des néphrites, sans signaler celle de Merklen qui essaye de classer les néphrites d'après deux plans, l'un anatomique, l'autre clinique et physiologique et celle de Castaigne qui distingue des néphropathies simples (albuminurique, hématurique et cylindrurique) et des néphropathies vraies (hypertensive, hydropigène, urémigène).

*
* *

En somme, de cette liste déjà longue et que nous avons intentionnellement réduite au minimum, on voit que toutes les classifications des néphrites sont fondées soit sur des bases anatomiques, soit sur des bases cliniques ou physio-pathologiques. Peut-on

faire rentrer les intolérances rénales dans l'une de ces classifications ? L'étude des caractères généraux des intolérances rénales nous permet d'emblée de répondre par la négative. C'est que, en effet, une classification anatomo-clinique ne peut guère comprendre les intolérances rénales dont les lésions sont inflammatoires, fluxionnaires, variables avec le type de néphrite ; encore moins une classification étiologique, car, nous l'avons dit, les néphrites d'intolérance peuvent survenir pour les causes les plus diverses et leur évolution n'est pas subordonnée à la cause déclenchante ; enfin, elles n'entrent pas non plus dans une classification physio-pathologique, les intolérances rénales pouvant réaliser n'importe lequel des syndromes de Widal.

B. La classification que nous proposons

Après avoir passé en revue les différentes classifications des néphrites et montré que les intolérances rénales ne trouvent pas leur place « à côté » des autres états rénaux, qu'on nous permette de proposer nous-même une classification, ou plutôt une manière de voir qui tiendra compte à la fois des facteurs cliniques et de la nature réelle des affections observées.

Cette classification a déjà fait l'objet d'un travail que nous avons publié avec MM. Tzanck et J. Cottet (*Presse médicale*, 9 mai 1936). Deux faits nous ont

amené à proposer cette classification. C'est d'une part, l'étude même des intolérances rénales qui nous a montré qu'un même processus (réactionnel par exemple), pouvait se traduire par des aspects cliniques des plus variables, depuis la simple albuminurie jusqu'à la grande néphrite azotémique. Ainsi les aspects cliniques ne constituent en réalité que des apparences, derrière lesquelles il faut s'efforcer de trouver autre chose. D'autre part, la manière de voir que nous avons proposée a déjà trouvé son application dans une autre branche de la pathologie, en dermatologie. Proposée par M. Tzanck, elle a été adoptée au Congrès de dermatologie de Buda Pest en 1935.

Exposé théorique de notre classification. — Les états morbides rénaux peuvent se traduire cliniquement par des aspects les plus divers. Qu'on prenne l'une des classifications cliniques citées plus haut, celle de Rathery et Froment par exemple, et on se trouve en présence des divers syndromes rénaux qu'on peut rencontrer en clinique : albuminurie, hématurie ou hémoglobinurie, syndrome azotémique, chlorurémique ou œdémateux, néphrose lipoidique. On peut y ajouter la pyurie, l'anurie, un syndrome tumoral, et on a, à peu près tous les syndromes rénaux tels qu'ils peuvent se présenter en clinique.

En présence de l'un quelconque de ces syndromes cliniques, le médecin pratique une exploration aussi

complète que possible de la fonction rénale, fait une enquête étiologique approfondie, explore le terrain du malade, tente parfois un traitement d'épreuve. L'étape clinique, l'étape étiologique sont ainsi franchies. Il nous semble qu'on peut tenter plus encore, et établir une véritable *étape biologique* qui correspondrait au mode de réaction de l'organe à l'accident ayant déclenché la maladie.

Nous classerons ainsi les divers états morbides en trois grands groupes : les accidents communs, les réactions individuelles (intolérances rénales) et les dystrophies.

Les accidents communs sont essentiellement subordonnés à la cause externe et toujours identiques pour une même cause chez des sujets de même espèce. Ils sont parfois reproductibles expérimentalement. Leur évolution est subordonnée à la cause et à la dose.

Ces accidents peuvent être mécaniques (type lithiase rénale) infectieux (tuberculose rénale) ou toxiques (néphrite mercurielle).

Les accidents individuels ou intolérances rénales surviennent de façon imprévisible pour des substances anodines ou pour des doses infra-toxiques de substance toxique. Leur évolution est indépendante de l'agent causal et porte essentiellement l'empreinte du sujet. (Nous avons parlé longuement dans le chapitre précédent des caractères des intolérances rénales).

Les dystrophies sont des états organiques totalement indépendants de toute sommation extérieure. Ils sont constitutionnels, progressifs, non inflammatoires, non contagieux, non transmissibles expérimentalement (type : rein polykistique, hydronéphrose, tumeurs rénales).

Il va de soi que cette distinction est loin d'être aussi schématique. La néphrite mercurielle, que nous avons fait rentrer dans le cadre des intoxications, peut chez certains sujets survenir pour des doses non toxiques de mercure. Il s'agit dans ce cas, beaucoup plus d'une néphrite par hypersensibilité individuelle que d'une néphrite toxique.

Choix d'un exemple. Pour illustrer ce que nous venons de dire, prenons comme exemple l'un quelconque des symptômes rénaux, l'hématurie par exemple. Elle constitue une apparence, et peut aussi bien être *mécanique* (lithiase rénale), *infectieuse* (néphrite hématurique de la tuberculose rénale), que toxique. Elle peut traduire une réaction individuelle (néphrites hématuriques au cours d'un traitement spécifique, néphrites transfusionnelles). Elle peut survenir au cours d'un syndrome tumoral. L'étude des conditions d'apparition et des critères biologiques que nous avons énumérés plus haut, permettront de remonter à la nature réelle de l'affection.

Conclusions. — *Les intolérances rénales ne trouvent pas leur place « à côté » des autres états rénaux. Mais leur étude nous a amené à envisager une classification en deux plans, dont l'un est fourni par l'apparence clinique, l'autre par la nature réelle des lésions.*

Deuxième Partie

Nous étudierons dans la deuxième partie de cet ouvrage quelques néphropathies vues à la lumière des notions que nous avons abordées précédemment. Nous envisagerons ainsi successivement :

les néphrites de la syphilis secondaire,

les accidents rénaux de la transfusion sanguine,

les néphrites précoces de la scarlatine,

les néphrites goutteuses,

les néphrites gravidiques,

et nous verrons dans quelle mesure la notion de néphropathie réactionnelle peut s'appliquer à chaque cas.

VII. LES NÉPHRITES DE LA SYPHILIS SECONDAIRE

(Néphrites syphilitiques et néphrites médicamenteuses)

Les néphrites survenant au cours de la syphilis secondaire posent un certain nombre de problèmes essentiellement pratiques. S'agit-il d'une néphrite syphilitique ou d'une néphrite médicamenteuse ? Peut-on traiter une néphrite syphilitique avec la même intensité que les autres accidents de la syphilis secondaire ? Peut-on poursuivre le traitement anti-syphilitique chez un sujet ayant présenté une néphrite ? Afin de répondre à ces différentes questions, il s'agit avant tout de distinguer complètement néphrites syphilitiques d'une part, néphrites médicamenteuses d'autre part, et de donner à ces dernières une interprétation exacte.

Si la néphrite syphilitique secondaire est connue depuis 1840, depuis les travaux de Rayer, Blackall, Grégory, Frerichs, Wells, Cornil et Brault, Charcot, Virchow, Finger etc., ce n'est guère que vers 1890

qu'on parle pour la première fois de néphrites médicamenteuses. C'est l'école allemande avec Fürbringer, Welanger, Guntz qui met en doute le rôle de la syphilis dans l'étiologie de certaines néphrites et invoque de plus en plus l'action et les conséquences d'un traitement mercuriel. En France, les avis étaient partagés et si Fournier prescrivait sans hésiter le mercure au cours des néphrites syphilitiques, Dieulafoy conseillait la plus grande prudence dans le maniement de ce produit. Widal signalait aussi en 1907 que, beaucoup de cas « de néphrites syphilitiques terminées par la mort ont été traitées par une médication mercurielle intensive ».

Il en fut de même lors de l'apparition dans l'arsenal thérapeutique de l'arsenic et du bismuth. Chaque fois qu'une nouvelle médication spécifique apparaissait, on étudiait son action sur la sécrétion urinaire et sa toxicité pour le rein.

Ainsi dans une première époque, autour de 1910, les traités classiques reconnaissent comme évolutions possibles des néphrites syphilitiques les trois modalités suivantes :

- a) soit guérison sous l'influence du régime déchloruré,
- b) soit guérison hâtée par une médication spécifique intense,
- c) soit aggravation des symptômes pouvant aller jusqu'à la mort, malgré une médication spécifique intensive.

Dans une deuxième période, on parle de néphrites par intoxication médicamenteuse et dans les différentes monographies concernant la syphilis rénale on tente de faire la part du rôle de la syphilis et du traitement spécifique dans l'étiologie de certaines néphrites. On parle ainsi des néphrites « inter » et « post » thérapeutiques, de conflit syphilo-thérapeutique, etc.



L'étude des intolérances rénales, qui comme nous l'avons dit, a eu pour point de départ l'étude des néphrites de la syphilis secondaire, nous a permis de dégager un certain nombre de notions qui éclairent ce problème en apparence tellement confus. Nous voudrions avant tout mettre en lumière deux faits d'importance capitale : l'un qui montre la difficulté de la question : c'est la *fréquente identité clinique des néphrites syphilitiques et des néphrites médicamenteuses* ; l'autre qui fournit en quelque sorte la clef de la réponse : c'est *l'action du traitement qui améliore les néphrites syphilitiques et aggrave les néphrites médicamenteuses*. Disons tout de suite que l'immense majorité des néphrites médicamenteuses sont des néphrites d'intolérance. Nous discuterons dans un chapitre ultérieur les caractères qui distinguent ces dernières des néphrites toxiques.

Identité clinique des néphrites syphilitiques et des néphrites médicamenteuses

Le tableau clinique de la *néphrite syphilitique* secondaire réalise le plus souvent une néphrite œdémateuse survenant entre le 2^e et le 6^e mois d'une syphilis acquise en pleine efflorescence des accidents cutanéomuqueux. Son début est le plus souvent brusque ; rapidement se constitue un œdème qui se généralise en 24-48 heures. C'est un véritable anasarque qui infiltre rapidement les séreuses et s'accompagne d'œdème papillaire avec baisse de l'acuité visuelle et œdème cérébral.

L'examen des urines montre de l'oligurie avec albuminurie considérable (10 à 20 gr. par litre). Les urines contiennent des cylindres, des leucocytes, des hématies, des cellules épithéliales. L'examen du sang fournit assez peu de renseignements : l'urée sanguine est normale ou à peine élevée. Si on ajoute le bon état général on a, à peu près, tous les symptômes de la néphrite syphilitique secondaire.

Il est important de signaler, à côté de cette néphrite œdémateuse, des formes légères caractérisées par une simple albuminurie et des formes mixtes, œdémateuse, azotémique et hypertensive.

Le tableau clinique des *néphrites d'intolérance* est très souvent le même. Parmi nos observations person-

nelles, 5 cas ont réalisé exactement ce même tableau clinique. Dans un cas la néphrite est apparue après une injection de 0 gr. 15 novarsénobenzol, dans deux cas, au début d'un traitement bismuthique, dans un cas après une injection de novargyre, dans un dernier, à la suite d'une friction mercurielle. Parmi les 94 observations que nous avons recueillies dans la littérature, nous avons trouvé 26 fois des néphrites œdémateuses et albuminuriques. Rien dans le tableau clinique n'est différent de la néphrite syphilitique secondaire. Cette distinction est cependant d'importance primordiale :

Le traitement amène en effet des résultats diamétralement opposés

Quelle est l'évolution des *néphrites syphilitiques* ? Nous pouvons la schématiser de la manière suivante, telle qu'avec M. Tzanck et M^{lle} Jammet nous l'avons décrite en 1934, telle qu'elle a été reprise par Le Tensorer dans sa thèse :

a) Abandonnée à elle-même ou traitée comme une néphrite hydropigène banale, la néphrite syphilitique guérit. Cette guérison est plus ou moins rapide mais indiscutable. Parfois elle est incomplète et il peut persister une petite albuminurie transitoire.

b) L'institution d'un traitement antisyphilitique

précoce et bien conduit donne un pourcentage très élevé de guérisons rapides, en quelques semaines pour les cas légers, quelques mois pour les cas graves.

c) Enfin, des accidents peuvent survenir au cours de ce traitement. Lorsqu'ils frappent le rein, ils viennent singulièrement compliquer le problème et dans la majorité des cas, empêchent la poursuite du traitement.

Voyons maintenant l'évolution des *néphrites d'intolérance* :

a) Si on poursuit le traitement, l'évolution est grave. La néphrite souvent légère au début, fera place à une forme sévère avec augmentation des œdèmes, hyperazotémie, anurie, évoluant vers la mort.

b) Si on arrête immédiatement le traitement :

tantôt la néphrite s'arrête dans son évolution puis regresse et l'évolution se fait vers la guérison complète ;

tantôt la néphrite continue à progresser pendant quelques jours, puis s'arrête et évolue favorablement vers la guérison ;

tantôt enfin, malgré l'arrêt immédiat du traitement, les symptômes s'accroissent, l'évolution continue vers l'anurie et le malade meurt dans un syndrome azotémique.



De tout ce qui précède nous voudrions retenir l'importance qu'il y a, à distinguer les néphrites syphilitiques curables par le traitement, des néphrites d'intolérance aggravées par lui. Sur quels critères se basera-t-on pour faire ce diagnostic ? En faveur de la néphrite syphilitique on notera :

— L'apparition de la néphrite en même temps que d'autres accidents de la syphilis secondaire (accidents cutané-muqueux, alopecie, adénopathies, réaction de Bordet-Wassermann positive etc.).

— Son apparition chez un malade n'ayant pas reçu de traitement depuis plusieurs jours ou plusieurs semaines.

— Absence d'autres manifestations coexistant avec la néphrite tels que : urticaire, douleurs articulaires, etc...

— L'influence heureuse du traitement spécifique qui se manifeste souvent dès les premières piqûres.

En faveur de la néphrite d'intolérance on notera :

— L'institution récente du traitement ou d'une médication nouvelle récente.

— L'existence de petits accidents consécutifs à une injection antérieure et récente (urticaire, nausées, vomissements, diarrhée).

— L'accentuation de tous ces symptômes à l'injection suivante si elle est pratiquée.

Cette distinction est d'ailleurs trop schématique pour pouvoir répondre à tous les cas susceptibles de se présenter en clinique. La notion de médication récente n'est peut-être pas obligatoire. Nous avons vu une néphrite œdémateuse survenir quatre semaines après l'arrêt d'un traitement busmuthique. Un signe capital et constant c'est l'accentuation des troubles avec les injections suivantes, si elles sont pratiquées. Mais pour poser avec certitude le diagnostic de néphrite d'intolérance, il faudra étudier avec soin les caractères étiologiques, cliniques, évolutifs, de cette néphrite, il faudra étudier profondément le terrain, explorer par tous les moyens la sensibilité individuelle pour tel ou tel médicament, ainsi que nous l'avons décrit dans la première partie de cet ouvrage.

Conclusions thérapeutiques

Nous l'avons dit, la distinction des néphrites syphilitiques d'avec les néphrites d'intolérance est importante car elle entraîne des sanctions thérapeutiques toutes différentes.

En cas de *néphrite d'intolérance* la première des choses à faire c'est l'arrêt immédiat de la médication antisypilitique. C'est là un temps indispensable qui

ne peut faire aucun doute et ne saurait être discuté par personne. On traitera d'autre part la néphrite comme une néphrite aiguë banale : régime lacté, diurétique tonicardiaque etc. En cas de guérison, il faudra être très prudent lors de la reprise d'une autre thérapeutique spécifique, commencer par de très petites doses, tâter le terrain, instituer parfois un traitement désensibilisant (auto-hémothérapie, hyposulfite de soude, injections de lait, etc.).

Par contre, le diagnostic de *néphrite syphilitique* commande l'institution d'une médication intensive au même titre que les autres accidents de la syphilis secondaire. Tous les auteurs sont d'accord pour dire que la néphrite syphilitique ne constitue nullement une contre-indication au traitement spécifique. Sézary et Lenègre, en étudiant le fonctionnement rénal chez les syphilitiques traités intensément, ont constaté que sur 32 malades qui avaient subi un traitement d'attaque énergique, 4 avaient dans leurs urines des cylindres granuleux, deux une légère modification des épreuves fonctionnelles, tous une azotémie normale. M. Tzanck a publié récemment 200 cas de syphilitiques ayant reçu en trois jours, 4 gr. 50 de novarsénobenzol sans le moindre accident rénal. Bien plus, dans un cas, il s'agissait d'un malade réformé pour albuminurie et chez qui cette dose massive de novar n'amena aucun accident et aucune augmentation de l'albuminurie.

Les cas de néphrites syphilitiques guéries par le traitement spécifique sont nombreux et cette notion est déjà devenue classique. Citons seulement les belles observations de P.V. Radot, Théobalt et Laouenan, de Fiessinger, de Louste, de Roustan etc.

Voici un cas personnel que nous avons observé en 1934, à l'hôpital Broca dans le service de M. Tzanck :

Obs. 10. Jeune femme de 23 ans, vient consulter pour maux de tête légers et œdèmes des jambes. A l'examen on constate également des œdèmes dans la région lombaire et des paupières. Elle présente une albuminurie massive de 14 gr. Chute des cheveux, gros ganglions angulo-maxillaires, reliquat d'une angine, adénopathies multiples, syphilides palmaires typiques.

La réaction de Bordet-Wassermann est fortement positive. On commence le traitement : 6 injections de cyanure de mercure, puis une série de novar jusqu'au total de 6 gr. Les œdèmes et l'albuminurie disparaissent complètement et la malade reçoit dans l'année, trois séries de Quinby sans présenter la moindre trace d'albumine dans les urines.

Voici un deuxième cas que nous avons observé au dispensaire des maladies vénériennes de l'hôpital Saint-Antoine :

Obs. 11. M. B., 29 ans, chauffeur, est venu consulter le 10 janvier 1936. Syphilides secondaires sur la poitrine, plaques muqueuses, fièvre. Réaction de Bordet-Wassermann fortement positive. Albuminurie à 6 gr. avec cylindrurie. Pas d'œdèmes. On l'hospitalise et on institue un traitement au bivatol. Le malade reçoit 15 injections intramusculaires. Son albuminurie dispa-

rait complètement. Actuellement le malade est encore suivi au dispensaire de Saint-Antoine. Ses urines n'ont plus jamais contenu de l'albumine, son urée sanguine a toujours été normale.

On peut donc dire à l'heure actuelle qu'une néphrite syphilitique constitue une indication aussi importante que les autres accidents de la syphilis secondaire pour l'institution d'un traitement spécifique intensif.

Nous avons étudié jusqu'ici les néphrites syphilitiques et les néphrites d'intolérance qui constituent l'immense majorité des néphrites de la syphilis secondaire. Nous ne saurions cependant terminer ce chapitre sans parler de deux autres possibilités : la réaction d'Herxheimer rénale et les néphrites réellement toxiques.

Réaction d'Herxheimer rénale

Elle est en tous points comparable à la réaction d'Herxheimer cutanée avec laquelle d'ailleurs elle coexiste le plus souvent. Il est fréquent de voir, tout au début d'un traitement spécifique, après la première ou la deuxième injection de cyanure de mercure, une albuminurie légère coexistant avec une exagération des accidents cutané-muqueux. C'est une exaltation passagère de la virulence des tréponèmes. C'est, pour certains auteurs, une réaction biotropique. Cet

accident disparaît très rapidement par la continuation du traitement.

Néphrites toxiques

Si la néphrite d'intolérance constitue la grande majorité des néphrites médicamenteuses, il est indiscutable qu'on peut voir au cours de certains traitements, particulièrement intenses, chez des sujets ayant des lésions rénales antérieures, de véritables néphrites toxiques. Ces néphrites surviennent en général pour des doses très élevées, sensiblement les mêmes pour tous les sujets. Ces néphrites ont toutes les caractères des accidents réellement toxiques : lésions proportionnelles à la dose lorsque la dose toxique est atteinte, mais aucun trouble pour des doses inférieures ; elles sont d'autant plus importantes que la quantité de médicament dépassant la dose non toxique est plus élevée.

Les doses usuelles n'ont en général aucune action toxique. Néanmoins, cette limite peut se trouver abaissée quand il s'agit d'un rein antérieurement atteint (même en cas d'atteinte minime, Sézary). En général une dose toxique lèse non seulement le rein, mais aussi le foie, le cœur, etc.

Enfin, cliniquement, le tableau d'une néphrite toxique est le même chez tous les individus : la néphrite

mercurielle débute toujours par une phase de troubles buccaux et gastro-intestinaux et est suivie d'une phase d'anurie avec hyperazotémie et évolution fatale.

De ces néphrites toxiques, nous rapprocherons un type spécial de néphrites qui apparaissent pour une médication d'intensité moyenne, par exemple, $\frac{3}{4}$, $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{4}$ de la dose toxique. C'est ce que, avec M. Tzanck, nous appellerons « néphrites par abaissement du seuil d'intoxication ».

En réalité, toutes ces distinctions sont volontairement, extrêmement schématiques. Intoxication et intolérance peuvent se combiner à des taux divers et les deux processus peuvent jouer simultanément. Quelle que soit l'interprétation qu'on en donne, il faut retenir la conclusion pratique qui s'impose : l'arrêt immédiat du traitement.

Conclusions. — *Parmi les néphrites qu'on peut observer au cours de la syphilis secondaire, il est important de distinguer les néphrites réellement syphilitiques, imputables au tréponème, des néphrites médicamenteuses. Les néphrites syphilitiques sont entièrement superposables aux autres accidents de la syphilis secondaire. Même caractère résolutif, guérison souvent spontanée, guérison hâtée par le traitement.*

Les néphrites médicamenteuses sont exceptionnellement des néphrites toxiques ou biotropiques. Le plus

souvent ce sont des néphrites d'intolérance qui n'ont aucune autonomie au point de vue clinique et se caractérisent essentiellement par leur apparition pour des doses minimes. Elles commandent l'arrêt immédiat du traitement.

Les néphrites toxiques sont exceptionnelles et ne se voient que chez des sujets qui ont les reins antérieurement lésés.

VIII. LES ACCIDENTS RÉNAUX DE LA TRANSFUSION SANGUINE

Les accidents rénaux de la transfusion sanguine ont été bien étudiés récemment par Moline dans sa thèse. Si nous les reprenons ici, c'est parce que ces accidents sont entièrement superposables à ceux de la chimiothérapie, de la sérothérapie etc., et ont tous les caractères des intolérances rénales.

Cette étude comprendra deux parties :

— dans la première, après avoir rappelé les diverses interprétations qu'on a proposées pour expliquer ces accidents, nous montrerons qu'en réalité ils entrent entièrement dans le cadre des intolérances rénales ;

— dans la seconde, nous étudierons le problème inverse et nous nous efforcerons de prouver que l'existence d'une lésion rénale ne constitue pas une contre-indication de la transfusion sanguine, ce qui revient à dire qu'insuffisance rénale et intolérance rénale sont des faits profondément différents.

a) **Néphrites post-transfusionnelles**

Les accidents rénaux de la transfusion sanguine sont connus depuis longtemps ; Denys en signalait en 1667. En réalité leur étude est récente puisque Stieffel fut le premier à étudier en 1928, les hémoglobinuries succédant à la transfusion sanguine. En 1930, P.-E. Weil reprenait leur étude sous le titre « hémolyses anémiantes et hémoglobinuriques ». En 1931, Bordley publiait un travail d'ensemble sur les accidents de la transfusion sanguine avec « suppression de la diurèse et urémie ». En 1932, Joltrain publiait deux observations d'hémoglobinurie post-transfusionnelle. En 1933, Liège et M^{lle} Herr étudiaient les néphropathies graves post-transfusionnelles. Depuis, les travaux de M. Tzanck et de ses élèves, la thèse de Moline, ont mis au point cette question tant en ce qui concerne les caractères cliniques que l'interprétation pathogénique des accidents.

En effet, primitivement confondus avec les fautes de technique, ce n'est qu'au XX^e siècle que les accidents rénaux sont attribués à l'action propre du sang injecté et considérés par les auteurs comme toxiques. La découverte des compatibilités sanguines provoqua une diminution massive de ces accidents mais beaucoup d'auteurs les attribuent alors à des changements de groupes. En 1934, Tzanck et Moline, faisant une

étude critique des observations publiées et de leurs observations personnelles, publièrent plusieurs notes montrant que ce n'est pas de changement de groupes qu'il s'agit, mais d'une mauvaise détermination initiale d'un groupe sanguin. Il est certain cependant, qu'on trouve souvent au cours des accidents rénaux post-transfusionnels, l'incompatibilité sanguine, le groupe du donneur ayant été mal établi. Mais disons tout de suite qu'il est fréquent de voir des accidents survenir avec des sangs parfaitement compatibles.

D'autres hypothèses ont été émises pour expliquer ces accidents avec des sangs compatibles. La connaissance de sous-groupes sanguins a fait croire un moment, à une nouvelle interprétation possible des accidents de la transfusion. Cette notion, si utile dans le domaine de la médecine légale, ne semble pas pouvoir être à l'origine des accidents transfusionnels. On a parlé également de la nocivité du plasma du donneur. Cette hypothèse, soutenue particulièrement à l'occasion des transfusions massives, pourtant aussi bien supportées que les petites, ne paraît pas devoir être retenue, puisque l'immense majorité des accidents semble liée, expérimentalement en quelque sorte, aux propriétés globulaires. Par ailleurs, l'inocuité des injections de plasma, et les accidents observés à la suite de transfusions de globules lavés sont encore des arguments en faveur de l'origine globulaire.

Quelle est alors la nature de ces accidents ? L'étude de leurs conditions d'apparition, de leurs caractères cliniques et évolutifs, nous permet d'emblée de dire que ce sont des accidents d'intolérance individuelle.

* * *

Les accidents rénaux de la transfusion sont en réalité rares. Si nous prenons le plus fréquent et le plus banal d'entre eux, la douleur lombaire, nous voyons que malgré tout cet incident est rare. D'après la statistique récente de Delhayé et de Montis, la douleur lombaire se retrouve dans 3 % des cas. D'après une statistique personnelle, sur environ 450 transfusions que nous avons pratiquées dans les divers hôpitaux de Paris, il nous est arrivé à peine dans une dizaine de cas d'arrêter la transfusion en raison des douleurs lombaires plus ou moins violentes. Si on ajoute à ceci le caractère essentiellement subjectif de ces douleurs, la tendance à l'exagération qu'ont certains malades, on se rend compte que même ce symptôme, le plus banal, est relativement rare.

L'hémoglobininurie post-transfusionnelle est également rare ; précédée par un malaise général, de la fièvre, de la dyspnée, l'hémoglobininurie se manifeste quelques heures après la transfusion et est en tous points comparable à l'hémoglobininurie à frigore. Elle

peut s'accompagner d'une augmentation légère de l'azotémie et de la constante d'Ambard. La terminaison de la crise se fait en un ou deux jours, l'albuminurie persistant plus longtemps que l'hémoglobinurie. La guérison se fait sans séquelles.

Les véritables néphrites post-transfusionnelles constituent le plus important des accidents rénaux de la transfusion sanguine. Le plus souvent elles surviennent après des transfusions effectuées avec du sang incompatible. Avec Moline nous distinguerons dans l'évolution de ces néphrites quatre phases :

Dans une première phase, qui se manifeste tout au début d'une transfusion, alors qu'on a injecté à peine 10-20 cc. de sang, le malade se plaint de céphalée, de douleurs lombaires et présente parfois des vomissements. On peut observer un violent frisson, une élévation thermique à 40°. Il est évident qu'en présence de l'un quelconque de ces symptômes, on arrêtera immédiatement la transfusion. Si on prend pour règle générale d'injecter au début d'une transfusion des petites quantités de sang (1, 2, 3 cc.), la quantité totale injectée sera le plus souvent minime et les accidents n'auront le plus souvent pas de lendemain.

La néphrite, lorsqu'elle s'installe, débute en général 24 heures après la transfusion par une phase d'anurie ou de grande oligurie. Les urines contiennent à cette phase de l'albumine, des globules rouges, de l'hémo-

globine, des cylindres granuleux. Cette période d'anurie peut durer deux, trois, quatre jours et va de pair avec une augmentation progressive de l'azotémie. A cette phase d'anurie, succède théoriquement une véritable crise hydrique caractérisée par une diurèse plus ou moins abondante, mais les urines restent encore pauvres en urée et en chlorures ; le chiffre de l'urée sanguine peut baisser avec un retard appréciable sur la réapparition de la diurèse.

L'évolution ultérieure peut se faire soit vers la guérison totale vers le dixième, quinzième jour ; soit vers une guérison incomplète avec persistance d'une albuminurie légère avec une constante d'Ambard un peu élevée ; soit encore vers la mort dans un véritable tableau de coma urémique.

A cette forme, azotémique et anurique, il convient d'ajouter une néphrite œdémateuse (qu'on trouverait d'après Moline dans 20 % des cas) et une hépatonéphrite, souvent d'évolution grave. Enfin, nous devons signaler l'albuminurie transitoire post-transfusionnelle, sans lendemain.

* * *

Ces néphrites post-transfusionnelles sont entièrement superposables aux néphrites de la chimiothérapie.

Nous avons vu, en effet, qu'au point de vue clinique,

si elles réalisent le plus souvent une forme azotémique, on peut voir des néphrites œdémateuses ou albuminuriques simples. Fait important, ces néphrites coexistent souvent avec des manifestations qui signent leur nature réactionnelle : urticaire, érythèmes, arthralgies, œdèmes fugaces, purpura etc. Tous ces symptômes ont pour caractères d'être fluxionnaires, transitoires, sans séquelles. Au point de vue physio-pathologique, on trouve également des identités des néphrites chimiques et des néphrites transfusionnelles : *a*) l'évolution marquée par l'apparition d'une crise hydrique indépendante du rétablissement des autres fonctions rénales, alors que l'azotémie augmente progressivement et que la réserve alcaline baisse ; *b*) l'importance initiale de l'élément spasmodique (Hesse et Filatov), qui est également un facteur primordial des glomérulonéphrites (Volhardt) que réalisent les néphrites chimiques.

Les néphrites transfusionnelles, entièrement superposables aux néphrites chimiques, rentrent dans la classe des intolérances rénales. Nous discuterons plus loin la distinction qu'il faut faire entre néphrites toxiques et néphrites d'intolérance. Mais si l'intoxication a pu être invoquée pour des substances comme l'arsenic ou le mercure qui, à condition d'être en quantité suffisante, constituent réellement des poisons, il serait difficile de parler d'« intoxication par le sang » !

D'ailleurs, l'existence d'accidents avec des transfusions de sangs compatibles, voire même de groupe identique, l'existence parmi ces accidents d'hémoglobinurie paroxystique, sont encore des arguments en faveur de la nature réactionnelle de ces accidents. Ainsi « les accidents rénaux de sangs compatibles et incompatibles n'étant séparés que par une différence de fréquence énorme et par des nuances cliniques infimes, peuvent être dans les deux cas, considérés comme des accidents d'intolérance où le facteur terrain joue un rôle essentiel. Il est puissant et collectif dans le cas des sangs incompatibles, moins fort et individuel dans le cas des sangs compatibles » (Moline).

b) **La transfusion sanguine dans les néphropathies**

Nous voudrions maintenant étudier le problème inverse. L'existence d'une néphrite, aiguë ou chronique, constitue-t-elle une contre-indication de la transfusion sanguine ? Si oui, c'est que la transfusion sanguine est susceptible d'aggraver une insuffisance rénale préexistante. C'est donc qu'elle est capable elle-même de provoquer une néphrite.

Si non, c'est que les accidents rénaux de la transfusion ne sont pas des accidents *d'insuffisance rénale* mais bien des accidents réactionnels.

Cette question a déjà fait l'objet d'une communication que nous avons faite au deuxième congrès de la transfusion sanguine. Nous passerons d'abord en revue les rares observations qui existent sur ce sujet. Nous rapporterons ensuite un cas personnel.

* * *

Dès 1925, Flandin et Tzanck d'une part, P.-E. Weil et Lamy d'autre part, utilisaient la transfusion sanguine pour combattre l'anémie des néphrites chroniques azotémiques. Par de petites transfusions répétées, ces auteurs ont pu remonter le chiffre des globules rouges et ont constaté que cette réparation de l'anémie était suivie d'une baisse de l'azotémie et ont pu même établir un certain parallélisme entre l'évolution de ces deux manifestations morbides. Nous rapprocherons de ces faits l'observation de Paul Renault concernant une néphrite azotémique avec urée sanguine à 4 gr. 20 qui fut soignée par des saignées suivies de transfusions tous les quinze jours pendant un an. Son azotémie se stabilisa par la suite à 2 gr. 50.

Mais c'est surtout au cours des néphropathies aiguës que la transfusion sanguine semble avoir donné des résultats remarquables. Elle a été utilisée dans la majorité des cas associée à la thérapeutique classique (saignées, bicarbonate de soude, sérum salé,

décapsulation rénale). Les résultats, bien que encore épars, sont dignes d'intérêt.

Froment, Thiers et Brun, ont traité par des transfusions de sang citraté, un cas d'*anurie* consécutive à une brûlure avec crise hypertensive et hyperazotémie. A la suite de la troisième transfusion de 100 cc. survint une véritable débâcle urinaire et l'azotémie tomba à 0 gr. 69.

Laederich traita avec succès par des transfusions, un cas d'hépatonéphrite post abortum avec ictère hémolytique et anurie. Enfin, aussi paradoxal que cela puisse paraître, la transfusion itérative a donné des résultats remarquables dans des cas d'anurie post-transfusionnelle.

Notre maître, M. Tzanck, eut l'occasion de pratiquer des transfusions dans trois cas d'anurie consécutive à des transfusions antérieures. Dans les trois cas, la transfusion itérative fut suivie de débâcle polyurique avec baisse de l'azotémie. Ces faits viennent confirmer l'opinion de certains auteurs russes qui conseillent des transfusions itératives dans le traitement de certaines néphropathies post-transfusionnelles.

Grinberg et Kerkhove, ont rapporté un cas de *néphrite azotémique* avec urée sanguine à 1 gr. 40 par litre, traitée par des saignées suivies de transfusions sanguines et qui guérit complètement au bout de quinze jours. Des faits analogues sont signalés par

Tassovatz et Jung qui traitèrent avec succès par des transfusions une néphrite aiguë avec état comateux, par Weill-Hallé et Abaza, par Trillot et Thiers qui ont observé une heure après la transfusion sanguine une baisse de l'azotémie et de la créatinémie. M. Tzanck nous a également communiqué un cas de néphrite aiguë médicamenteuse guérie après plusieurs transfusions.

La transfusion sanguine a été utilisée avec succès dans quelques cas de *néphrite aiguë infectieuse*. Thiers, Peycelon et Colomb ont publié un cas d'anurie par néphrite aiguë infectieuse traitée avec succès par le bicarbonate de soude, les transfusions et la décortication bilatérale. L'urée sanguine qui a atteint le chiffre maximum de 4 gr. 60 est tombée ensuite à 0 gr. 65. Il en est de même dans le cas de Bowers et Trattner, qui traitèrent ainsi une néphrite aiguë infectieuse consécutive à un panaris et dans le cas de Monod et Kourilsky publié dans la thèse de Moline (Transfusion au décours d'une néphrite survenant au milieu d'un syndrome de septicémie streptococcique).

Enfin, dans tous les cas d'*hématuries* tenaces et rebelles au traitement habituel, la transfusion sanguine trouve également une indication importante. Ici cependant nous devons remarquer qu'elle agit beaucoup plus par son action hémostatique que par une

action directe sur le parenchyme rénal. Jeanbrau publiait en 1914 une observation de néphrotomie et drainage du bassinet pour anurie suivie d'hématuries tardives abondantes. Ce ne fut qu'après une grosse transfusion de 900 gr. que les hématuries cessèrent complètement.

De tout ce qui précède nous voudrions surtout retenir un fait : c'est l'action de la transfusion sanguine sur l'hyperazotémie. Quel est le mécanisme de cette action ? Certains auteurs ont pensé que le seul rôle de la transfusion serait de permettre au préalable des soustractions importantes de sang. Cette hypothèse, simple au premier abord, nous semble très insuffisante. On sait en effet actuellement que la saignée est loin de posséder le rôle antitoxique qu'on lui attribuait autrefois. Il semble plutôt que la transfusion sanguine agisse sur l'azotémie, d'une part en provoquant une diurèse importante et en augmentant la concentration uréique dans les urines, d'autre part en réparant l'anémie qui va de pair avec l'azotémie. Quant à l'apport par le plasma sain de substances diurétiques, antitoxiques ou augmentant les pouvoirs de défense de l'organisme, ce sont là des problèmes beaucoup plus vastes et qui sortent du cadre de notre sujet.

* * *

La transfusion sanguine a trouvé une nouvelle application des plus importantes, dans le traitement de la néphrose lipoïdique. Entrevu déjà par Epstein, ce moyen thérapeutique a été expérimenté récemment par Castaigne et Chaumerliac. Dans la néphrose lipoïdique pure, comme résultats immédiats, ces auteurs ont pu noter : une augmentation importante de la diurèse qui survient 5-6 heures après la transfusion. Cette augmentation semble en rapport avec la quantité de sang injecté. « Cette action diurétique peut être transitoire et ne durer que trois, quatre jours ; parfois elle est définitive et après une augmentation notable de quatre à cinq jours le volume urinaire s'abaisse mais se maintient à un chiffre sensiblement voisin de la normale. « Dès lors la guérison clinique, réelle ou apparente, est probablement obtenue » (Castaigne et Chaumerliac).

Ces auteurs ont signalé également une augmentation de la sérine. Ainsi, dans un des cas traités par des transfusions, la sérine est passée de 16 gr. 51 à 23 gr. 40, 12 heures après la première transfusion. Comment agit la transfusion sur la sérinémie ? L'hypothèse simple, du remplacement de la sérine déficiente par la sérine apportée par le sang injecté, ne peut satisfaire. En effet les augmentations constatées

sont de beaucoup supérieures à celles qu'auraient pu apporter 300-400 gr. de sang. Dès lors on est obligé d'admettre que la transfusion agit en favorisant la production de la sérine par l'organisme.

La globuline diminue sensiblement et peut se rapprocher des chiffres normaux. Les lipides totaux et le cholestérol ne semblent pas avoir été influencés. Enfin, on a noté également une diminution du chlore sanguin.

Dans les cas de néphrose lipoïdique compliquée de néphrite chronique azotémique, ces auteurs ont également pu noter l'influence remarquable de la transfusion sanguine non seulement sur la sérinémie, mais encore sur l'hyperazotémie. Ce sont des faits que nous avons déjà signalés plus haut. Aussi peu étendues que soient les connaissances actuelles sur ce sujet, il semble que la transfusion sanguine constitue une bonne thérapeutique de la néphrose lipoïdique et qu'elle doit être essayée toutes les fois que la thérapeutique classique ne déclanche pas la diurèse et toutes les fois que les œdèmes ne cèdent pas aux traitements habituels. L'évacuation mécanique des œdèmes (par la pose de tubes de Southey par exemple), semble favoriser encore l'action des transfusions sanguines.

Observation personnelle N° 12. Nous avons essayé nous-même de traiter par des transfusions répétées une malade hospitalisée dans le service de notre maître M. le Professeur Labbé. Il s'agissait d'une malade âgée de 71 ans, atteinte de néphrite chronique azotémique qui à son entrée dans le service avait une azotémie à 1 gr. 82. Elle n'avait pas d'albumine et pas de cylindres urinaires. Sa tension artérielle était de 16-11 au Vaquez. Le cœur normal, les poumons normaux. La réaction de Bordet-Wassermann positive.

Du 13 octobre, jour de son entrée, au 6 novembre 1937, la malade a été soumise au traitement classique : régime lacto-végétarien, sérum glucosé rectal, injections de Chophytol et d'inorénol. L'azotémie, pratiquée deux fois par semaine, oscillait autour de 1 gr. 80.

A partir du 6 novembre, nous avons commencé à pratiquer deux fois par semaine des transfusions de 100 cc. en supprimant toute autre thérapeutique. Au bout de 15 jours son azotémie est tombée à 1 gr. 10 et s'est maintenue à ce chiffre jusqu'au 21 janvier, jour où elle a quitté le service. A noter que toutes les transfusions ont été remarquablement bien supportées et que nous avons également pu vérifier la réparation de l'anémie alors que l'azotémie baissait (le chiffre des globules rouges est passé de 2.000.000 à son entrée à 3.150.000 lorsqu'elle a quitté le service).

Conclusions. *Les accidents rénaux de la transfusion sanguine relèvent d'une intolérance du sang : rare et individuelle dans les transfusions utilisant des donneurs universels et dans les transfusions avec iso-groupes ; puissante et collective dans les transfusions de sangs incompatibles.*

L'utilisation avec succès de la transfusion sanguine dans le traitement de certaines néphropathies prouve combien les accidents rénaux de la transfusion sont des accidents « d'intolérance » et non pas d'« insuffisance »

IX. NÉPHRITES SCARLATINEUSES

Les néphrites précoces de la scarlatine ont été ces dernières années, l'objet d'interprétations diverses qui ont modifiées un peu la façon classique de les concevoir. En effet, classiquement, on reconnaissait comme complications rénales de la scarlatine : des complications précoces qui comprenaient l'albuminurie fébrile et la néphrite anurique faisant partie du tableau d'une scarlatine maligne et des complications tardives sous forme surtout de néphrite œdémateuse. Les travaux du Professeur Lemierre et de son école ont permis de réviser ces notions, à plusieurs points de vue :

1) L'anurie avec hyperazotémie qu'on peut observer au début de la scarlatine est superposable aux accidents de la convalescence. La théorie de l'azotémie extra-rénale due à l'oligurie fébrile et à un excès de désassimilation azotée, n'est pas satisfaisante (Lemierre). Ces deux facteurs n'agissent qu'en rendant plus apparente une déficience de la fonction rénale sans laquelle l'hyperazotémie ne pourrait jamais atteindre des chiffres de 3-4 gr. Il existe donc une

atteinte rénale contemporaine de la période d'éruption de la scarlatine.

2) Ces néphrites précoces relèvent-elles du virus scarlatin ou du streptocoque ? Telle est la question que se pose Conte dans sa thèse. Les résultats de ses expériences sur l'animal sont dignes d'intérêt. Conte a essayé de déposer des quantités minimales de toxine de Dick au contact des principaux éléments du système neuro-végétatif. Il a observé, au point de vue anatomique une congestion interstitielle avec une altération glomérulaire importante ; au point de vue clinique, un syndrome azotémique comparable à celui des néphrites aiguës de la scarlatine. Chez de nombreux cobayes après dépôt de toxines au niveau du ganglion cervical supérieur du sympathique ou au contact du splanchnique, il a observé une albuminurie isolée, une hématurie souvent importante, parfois de la cylindrurie. Une fois, après injection péri-saphène de toxine pure, il s'est produit une véritable néphrite azotémique, albuminurique et hématurique.

3) Enfin, la constatation suivante est d'importance, car elle montre le rôle du système neuro-végétatif dans la production de ces néphrites : à mesure que le filtrat streptococcique est introduit plus loin des principaux centres neuro-végétatifs dont dépend l'innervation du rein, il faut recourir à des doses de plus en plus fortes de toxines, les lésions rénales sont

moins régulières, moins marquées, plus tardives, comme s'il fallait au filtrat le temps de remonter jusqu'aux centres nerveux. Et on arrive à se demander si expérimentalement la toxine streptococcique ne touche pas le rein par l'intermédiaire du système nerveux autonome.

D'autres auteurs étaient d'ailleurs arrivés déjà à des résultats analogues. Kukzinski avait provoqué déjà chez la souris des altérations glomérulaires avec des streptocoques de virulence atténuée. Duval et Hibbard, après dépôt intra-péritonéal de lysat streptococcique, obtinrent des lésions rénales importantes : congestion glomérulaire, thrombose, hémorragies.

Des résultats analogues furent obtenus par Birkhang et Howard, Longcope, etc. Récemment P.V. Radot, Dérot et M^{lle} Gauthier-Villars en étudiant l'action de la toxine streptococcique injectée au lapin obtinrent : de l'albuminurie avec élévation de l'azotémie et des lésions rénales caractérisées anatomiquement par une atteinte surtout glomérulaire avec tuméfaction des glomérules, congestion et hémorragies.

Conclusions. — *D'après les travaux de M. le Professeur Lemierre et de son école, les néphrites précoces de la scarlatine sont superposables en tous points aux néphrites tardives ; le rôle du système neuro-végétatif semble*

certain dans la production de ces néphrites, ainsi qu'il résulte d'après de nombreux travaux expérimentaux. Il s'agirait ainsi moins d'une atteinte parenchymateuse que d'une atteinte vaso-motrice se rapprochant beaucoup des néphrites réactionnelles ou intolérances rénales.

X. NÉPHRITES GOUTTEUSES

Les manifestations rénales de la goutte ont été bien étudiées par Abrami et Lichwitz au Congrès de Vittel de 1935, par Rathery, par Schulz, etc...

Nous voudrions, à propos des néphrites goutteuses et à propos de certains faits mis en lumière par ces auteurs, insister sur quelques points qui viennent confirmer la manière de voir que nous avons adoptée jusqu'ici :

Et d'abord, qu'entend-on par néphrites goutteuses, ou mieux, par manifestations rénales de la goutte ? Au point de vue clinique trois sortes de manifestations rénales peuvent s'observer chez les goutteux : les albuminuries simples, la néphrosclérose ou rein de Todd, la néphrite lithiasique ou rein de Rayet.

L'albuminurie goutteuse est fréquente et a pour caractère d'être intermittente. Elle peut ou non s'accompagner de cylindrurie. Elle peut être le premier stade d'une véritable néphrite.

La néphro-sclérose ou rein de Todd réalise cliniquement une néphrite chronique albuminurique, azoté-

mique et hypertensive. Elle reste cependant de longues années latente et son caractère majeur c'est d'être absolument indépendante de l'état articulaire. Son évolution est celle du mal de Bright, avec azotémie progressivement croissante, et association à une phase plus ou moins avancée de la maladie, de signes de défaillance cardiaque.

La néphrite lithiasique ou rein de Rayer est fréquente chez les goutteux et précède souvent les premières crises de goutte. On a longuement discuté sur les rapports de la goutte et de la lithiase. S'agit-il de « deux sœurs » comme le prétendait Erasme ou de manifestations différentes d'un même processus? (Abrami). Ce sont autant de questions qui sortent du cadre de notre sujet.

Quelle est la signification de la néphro-sclérose goutteuse ? Autrefois avec Letulle, avec Virchow, Lecorché et Thalamon, Ebstein et Nicolaïer etc... on invoquait surtout le rôle de l'acide urique. Dépôts uratiques, véritables infarctus uratiques au niveau du rein, élimination par le rein d'urate de soude en excès, étaient les causes de la néphro-sclérose goutteuse. — Mais ces dépôts uratiques ne se retrouvent pas dans tous les cas : d'autre part, ces dépôts siègent de préférence dans la médullaire alors que les lésions de néphrite siègent dans la corticale. Si bien qu'on s'est demandé, s'il n'y a pas d'autre explication possible des néphrites goutteuses.

Mais existe-t-il une néphrite goutteuse spécifique ? Au point de vue anatomique, le rein de Todd est un petit rein atrophique et irrégulier, qui, en dehors des dépôts uratiques, qu'on trouve d'ailleurs de façon inconstante, n'a rien de particulier. Les lésions sont vasculo-interstitielles ; les altérations glomérulaires sont plus discrètes.

Au point de vue étiologique on sait que l'apparition des néphrites n'a rien à voir avec le nombre et la gravité des crises de goutte articulaire. On peut voir des malades, porteurs de nombreux tophi et ayant les reins intacts et inversement, il n'est pas rare de trouver dans les antécédents des brightiques, une seule crise de goutte dans leur jeunesse. Peut-on réellement dans ces cas parler de néphrite goutteuse ?

Au point de vue expérimental, on a certes pu obtenir des néphrites par des injections d'acide urique chez l'animal (Ebstein et Nicolaier ; Sauer ; Aschoff ; Eckert ; Schade ; Schultz). La néphrose expérimentale par injection d'acide urique est toute différente de la néphrite clinique. La première est une néphrite surtout épithéliale ; la seconde une néphrite interstitielle.

Enfin, au point de vue clinique, non seulement la néphrite goutteuse n'a aucune particularité, mais encore elle est entièrement superposable aux néphrites chroniques qu'on voit chez les obèses, les diabétiques, etc...

Tous ces arguments ont amené le Professeur Abrâmi à conclure de la façon suivante : « Il n'y a pas de néphrite goutteuse à proprement parler. La néphrite n'est pas plus une complication de la goutte que le diabète n'est une complication de l'obésité. Ce sont des manifestations différentes du même processus. Cette distinction est d'importance car elle nous incite à nous demander si certaines néphropathies isolées de la cinquantaine avec sclérose vasculaire, ne sont pas l'expression au niveau des reins et des vaisseaux du même processus qui aboutit selon les malades, à la goutte, à la lithiase, à l'obésité, au diabète ».

* * *

De cette courte revue sur les conceptions actuelles concernant les néphrites goutteuses nous voudrions insister sur plusieurs points :

a) Derrière un même aspect clinique : néphrite chronique, albuminurique, azotémique et hypertensive, on peut trouver des faits différents : goutte, obésité, diabète. C'est ce fait que nous avons observé au cours des néphrites chimiothérapiques ou transfusionnelles où pour des causes différentes on pouvait avoir une expression clinique identique. C'est ce même fait qui nous a amené à proposer une nouvelle classification des affections rénales, basée à la fois sur

l'apparence clinique et sur l'essence réelle des lésions.

b) Ce qui est de beaucoup le plus important dans l'histoire des néphrites des gouteux, des obèses etc., c'est le terrain spécial sur lequel elles se développent. Ces néphrites « métaboliques », aboutissant éloigné d'un véritable état dystrophique, se placent à côté des néphrites d'intolérance et reconnaissent comme elles un terrain particulier.

c) La néphrite gouteuse, néphrite diathésique, nécessitant une constitution particulière, serait ainsi par rapport aux néphrites aiguës d'intolérance, ce que l'eczéma diathésique, eczéma maladie, est par rapport à l'érythrodermie.

XI. NÉPHRITES GRAVIDIQUES

S'il est une période de la vie pendant laquelle les manifestations d'intolérance sont portées à leur maximum, c'est bien la période de la grossesse. Il nous suffit de signaler des manifestations telles que : les vomissements incoercibles, l'herpès gestationis, le prurigo, la maladie de Duhring, etc... Toutes ces manifestations ont pu être mises sur le compte de « l'intoxication gravidique ». Mais, toutes ces manifestations cependant ont pour caractères : d'être individuelles, évoluant par poussées, curables subitement, fluxionnaires... tous caractères de l'intolérance individuelle.

Il en est de même d'un certain nombre de manifestations rénales. Certes, parmi les néphrites gravidiques, il en est qui reconnaissent une origine infectieuse : ce sont par exemple des néphrites colibacillaires. Mais il en est d'autres dont l'analogie avec les intolérances rénales est frappante : en effet, elles peuvent s'accompagner d'autres manifestations d'intolérance ; elles peuvent, après la grossesse, disparaître sans laisser de traces ; elles peuvent revenir au cours des grossesses ultérieures.

Voici deux observations inédites, qui nous ont été communiquées par M. Tzanck, qui confirment bien notre manière de voir :

Obs. 13. Mme H., 29 ans, hospitalisée en juin 1925 à la salle Sainte-Madeleine à l'Hôtel-Dieu. Cette malade, enceinte de six mois, est entrée à l'hôpital pour des troubles psychiques accompagnant une polynévrite réalisant le syndrome de Korsakoff.

L'examen objectif ne montrait aucun signe anormal en dehors d'une abolition totale de ses réflexes tendineux aux membres inférieurs. L'examen des urines montra cependant l'existence d'une albuminurie à 3 gr. par litre, accompagnée de cylindrurie. Son urée sanguine était de 0 gr. 35 par litre. Quelques jours après apparut un œdème des membres inférieurs de type rénal : blanc, mou, indolent. La malade est soumise à un régime déchloruré, les troubles psychiques rétrocedent mais l'albuminurie avec cylindrurie persistent jusqu'au terme de sa grossesse. La malade, revue à plusieurs reprises après l'accouchement, n'a plus jamais présenté de signes de déficience rénale. La malade eut par la suite trois autres grossesses. A chaque grossesse le syndrome rénal réapparaissait.

Enfin en 1933, la malade contracte un accident primitif pour lequel on institue un traitement novarséno-benzolique. La malade supporta bien le début du traitement mais à 0 gr. 75 elle fit un purpura.

Obs. 14. Mme Vid., entre au mois de mai 1933 à l'hôpital Broca. Enceinte de cinq mois, primipare, elle se fait hospitaliser pour de l'œdème des membres inférieurs accompagné d'une albuminurie assez importante (5 gr. 25 par litre) avec cylindrurie. Azotémie normale. La malade est mise au régime déchloruré et aux diu-

rétiques. Les œdèmes disparaissent rapidement, l'albuminurie persiste plus longtemps. Cependant la grossesse est bien menée à terme. Disparition complète de l'albuminurie après l'accouchement. A signaler que la malade, ancienne urticarienne et atteinte de rhume des foins, fit à l'occasion d'une injection de sérum antitétanique des accidents sériques avec purpura, anurie, douleurs articulaires.

Nous voudrions seulement insister à propos de ces deux observations sur :

— le caractère fluxionnaire des néphrites gravidiques, apparaissant à chaque grossesse pour disparaître lors de l'accouchement ;

— leur apparition chez des femmes ayant déjà présenté d'autres manifestations d'intolérance (urticaire, rhume des foins etc...) ;

— leur allure clinique souvent dramatique, leur évolution souvent bénigne.

Tous caractères qui les rapprochent des intolérances rénales.

XII. DIAGNOSTIC

Nous avons analysé, dans les divers chapitres de cet ouvrage, les arguments sur lesquels on peut se baser pour poser le diagnostic d'intolérance rénale. Aussi, nous ne reviendrons pas sur le diagnostic entre néphrite de la syphilis secondaire et néphrite d'intolérance, ni sur la distinction entre intoxication et intolérance, infection et intolérance.

Nous voudrions, dans ce chapitre, analyser les diverses épreuves biologiques qui ont été proposées pour affirmer la nature réactionnelle de telle ou telle manifestation morbide. Empressons-nous de dire que les différents tests proposés, qui la majorité explorent la sensibilité cutanée d'un être, donnent des résultats très variables et inconstants lorsqu'il s'agit d'explorer la sensibilité de tel ou tel organe. Le seul test qui ait une valeur absolue, que nous avons eu l'occasion de vérifier chez plusieurs de nos malades, c'est la reproduction quasi expérimentale des accidents initiaux lors de l'administration du même réactogène ou d'un réactogène différent.

Quels sont les différents tests utilisés de façon courante et destinés à mettre en évidence la sensibilité d'un individu pour telle ou telle substance ? Avec M. Tzanck on peut classer les différents tests en tests individuels et tests collectifs. Les tests individuels sont la cuti-réaction (avec l'épreuve de Pransnits-Kustner) et les trans épidermo réactions. Les tests collectifs sont surtout les intra-dermo-réactions. La cuti-réaction (et l'épreuve de Pransnits-Kustner), lorsqu'elles sont positives, se traduisent cliniquement par une papule d'urticaire et permettent de préjuger d'une sensibilité humorale du sujet pour telle ou telle substance. Ces tests ont pu donner quelques résultats positifs au cours de certains états anaphylactiques, au cours de l'asthme, du rhume des foins, etc. ; rarement au cours d'autres intolérances : cutanée, digestive, rénale, articulaire etc.

Les tests trans épidermiques qui explorent la sensibilité tissulaire, sont de bons tests de la sensibilité cutanée. On peut reproduire expérimentalement selon les cas, des érythèmes, de l'eczéma, une éruption bulleuse, voire même végétante. Ces tests sont entièrement négatifs au cours d'intolérances viscérales ; ils acquièrent toute leur valeur en cas d'intolérance cutanée à une substance (eczéma idiosyncrasique).

Enfin, les intra-dermo-réactions, dont la positivité se traduit par un nodule inflammatoire dermique,

dépendent essentiellement de la maladie en cause et de l'état de l'organisme vis-à-vis de cette maladie. Elles sont positives dans un grand nombre de maladies infectieuses : maladie de Favre, mycoses, diphtérie, scarlatine, etc.

Nous voyons ainsi que la plupart des tests cutanés ne donnent pas de résultats intéressants au cours des intolérances rénales.

* * *

Nous voudrions, par contre, insister sur deux faits d'importance primordiale qui doivent faire penser à la nature réactionnelle d'une néphrite. Ce sont, d'une part, la coexistence d'accidents rénaux avec des accidents cutanés considérés en général comme des accidents d'intolérance (urticaire, érythèmes etc.), d'autre part, la reproduction quasi expérimentale des accidents par administration du même réactogène ou d'un réactogène différent. Nous avons pu constater ce fait de façon fréquente.

Dans notre observation n° 1, notre malade fit une néphrite à la suite d'une injection de 0 gr. 45 de novar ; une tentative thérapeutique au cyanure avec des doses minimales, amena des accidents graves : diarrhée, œdèmes et réapparition de la cylindrurie. Dans notre observation n° 2, de même, accidents identiques.

Dans un autre cas, après une néphrite arsenicale, un essai de traitement par 1/4 de cgr. de cyanure amena de l'albuminurie accompagnée de douleurs articulaires. Nous avons observé également un cas d'intolérance rénale familiale qui est un bel exemple d'un terrain sensible à la même substance : la mère fit une néphrite aiguë à la suite d'une injection d'un sel mercuriel, la fille une hématurie à la suite d'une friction mercurielle qui se répéta cinq ans plus tard à la suite d'application d'une pommade à base d'oxyde jaune de mercure. Enfin, il nous est arrivé souvent de voir, chez des malades chez lesquels nous dûmes pratiquer de nombreuses transfusions sanguines, une sensibilisation progressive au sang. A la suite de quelques transfusions bien supportées, certains malades présentent une véritable intolérance au sang : à chaque tentative de transfusion nouvelle surviennent des accidents d'intolérance variée : urticaire, arthralgies, douleurs lombaires, etc.

Nous l'avons déjà dit, le diagnostic d'intolérance rénale est loin d'avoir un intérêt purement théorique et doctrinal. Ce diagnostic implique la suppression immédiate du réactogène lorsque celui-ci peut être retrouvé.

* * *

Nous voudrions finir ce chapitre en abordant une notion que nous avons à plusieurs reprises utilisée au cours de ce travail. C'est la notion du « terrain spécial hypersensible » qu'on retrouve toujours chez les sujets qui font des accidents comme des néphrites d'intolérance par exemple.

« A côté de la constitution chimique des tissus, écrit M. Tzanck, le terrain représente également tout autre chose, que l'on ne retrouve pas dans la matière inerte. C'est notamment cette véritable harmonie préétablie, l'hérédité, qui se manifeste à tout moment au moyen d'automatismes de toutes sortes. Ces automatismes interviennent dans la vie pathologique tout autant que dans la vie normale. Pour une blessure analogue, le triton régénèrera tout un membre alors qu'un autre organisme présentera une cicatrisation. Cette constitution biologique s'oppose à la constitution chimique ».

Il existe un véritable « terrain réactionnel », expliquant des accidents survenant chez des sujets jeunes, non tarés mais simplement irritables expliquant le fait que, par contre, des sujets âgés ou tarés peuvent souvent supporter des médications intensives.

Ainsi, « l'idée classique du *locus minoris resistentiae*, semble remplacée par la notion nouvelle du *locus majoris reactionis* ».

Conclusions. — *En faveur du diagnostic de néphrite d'intolérance plaident surtout deux facteurs :*

— *sa coexistence avec d'autres manifestations d'intolérance (urticaire, érythèmes, arthralgies) ;*

— *sa reproduction lorsqu'on administre à nouveau le même réactogène.*

XIII. TRAITEMENT

Quelle est la conduite à tenir en présence d'une néphrite d'intolérance? Un double problème thérapeutique se pose : au point de vue immédiat c'est le traitement de toute néphrite aiguë, au point de vue ultérieur, la détermination si possible de la substance en cause et les moyens d'éviter la reproduction des accidents.

Au point de vue immédiat il va sans dire que lorsque le malade aura reçu dans les jours précédents une médication quelconque (chimique, protéinique, etc.), il faudra avant tout supprimer le réactogène. Interrompre par exemple un traitement au novarsénobenzol dès le moindre symptôme d'intolérance, surveiller les urines afin de dépister une albuminurie dès qu'elle apparaît, arrêter une transfusion dès que le sujet accuse des douleurs lombaires. La suppression du réactogène sera ainsi le premier temps qui peut souvent suffire à arrêter l'évolution des accidents.

Si la néphrite aiguë est installée, le traitement tend avant tout à combattre les troubles biologiques graves

dont l'organisme est atteint. C'est le traitement de toutes les néphrites aiguës quelle qu'en soit leur nature et leurs modalités. L'eau lactosée ou le sérum glucosé isotonique (sous-cutané ou goutte-à-goutte rectal), lutteront contre la deshydratation provoquée par les vomissements et la diarrhée ; on tâchera de rétablir la diurèse par des injections intra-veineuses de sérum hypertonique (Roch, Rathery et Boucheron). On soutiendra le cœur par des tonicardiaques ; enfin la rechloruration prudente, l'alcalinisation peuvent dans certains cas être d'un utile secours. Le traitement chirurgical peut également être tenté au cours de certaines anuries. La décapsulation ou la néphrotomie ont été utilisées par Hesse et Filatov, par Rosario Grasso et Rossi dans le traitement des néphrites transfusionnelles. Enfin il faut encore citer l'anesthésie des plexus rénaux et la rachi-anesthésie haute. Toutes ces thérapeutiques directes sur le rein ou sur ses nerfs vaso-moteurs ont pour but de supprimer le spasme vasculaire qui serait à l'origine de certaines anuries (Visnewski, Gróssó).

Nous avons énuméré très rapidement les divers moyens thérapeutiques qu'on utilise au cours des néphrites aiguës, quelles soient toxiques, infectieuses ou réactionnelles. Dans la majorité des cas, d'ailleurs, ces dernières guérissent de façon totale.

Voyons maintenant en quoi les néphrites d'intolérance indiquent des traitements spéciaux.



Nous avons vu que les intolérances rénales, comme les autres intolérances (cutanées par exemple), peuvent survenir pour une substance (néphrites idiosyncrasiques), pour plusieurs substances (néphrites par polysensibilisation), ou sans causes décelables (néphrite sans cause). Chacune de ces trois variétés indiquera une autre conduite thérapeutique, une fois la phase aiguë passée. *La néphrite par sensibilisation à une substance* (idiosyncrasique), indiquera certes la suppression du réactogène. On peut dans ce cas espérer que le remplacement de tel ou tel médicament par un autre n'entraînera pas de nouveaux accidents.

La néphrite par polysensibilisation, la plus difficile à traiter, nécessitera l'institution d'une thérapeutique désensibilisante.

Nous avons exposé ailleurs les raisons qui nous ont amené à étudier les néphrites d'intolérance et pourquoi nous les considérons comme des manifestations d'hypersensibilité individuelle. Il est donc logique de leur opposer une thérapeutique de désensibilisation. Disons tout de suite que cette thérapeutique est loin de donner des résultats constants, autant d'ailleurs en ce qui concerne le rein que d'autres organes ou tissus. Cette thérapeutique est peut-être encore plus déce-

vante au cours des néphrites; si le facteur « intolérance » joue au début et est à l'origine d'une série de perturbation, plus ou moins importantes, ces troubles, « fonctionnels » au début, s'organisent et créent des lésions parfois définitives.

Quels sont les principes généraux de la désensibilisation ? Un premier temps comprendra une médication anti-choc. Le choc initial étant vaincu, il faudra attendre la disparition complète de tous les désordres qu'il a pu laisser derrière lui, avant d'entreprendre un traitement de désensibilisation. Celle-ci peut être spécifique ou non spécifique.

a) **Médication anti-choc**

La médication anti-choc est une médication d'urgence qui sera indiquée au cours du choc sérique, au cours de certains chocs transfusionnels, au cours de certaines intolérances alimentaires, au cours de réactions à certains médicaments (crises nitritoïdes). C'est l'adrénaline, les extraits surrénaux totaux, le chlorure de calcium, les tonicardiaques, souvent la morphine qui seront indiquées pour combattre le collapsus cardio-vasculaire ou l'agitation qui peut parfois être extrême. Cette médication « héroïque », permettra au malade de franchir la première phase, aiguë, de sa réaction à telle ou telle substance.

b) Désensibilisation non spécifique

Ici l'objectif de la désensibilisation est d'agir sur le sujet lui-même et de le rendre plus tolérant. Une étude approfondie du terrain, des glandes endocrines, du système neuro-végétatif peuvent montrer une déficience ou une hyperactivité glandulaire quelque part, un dysfonctionnement du sympathique. C'est ainsi que, parfois, par une opothérapie splénique, hépatique, ovarienne etc., on peut obtenir des résultats intéressants. De même chez certains sujets l'atropine ou la pilocarpine peuvent atténuer leurs réactions morbides. Le traitement anti-syphilitique même peut rétablir un déséquilibre endocrinien et jouer un rôle désensibilisateur.

Enfin, certaines substances comme l'hyposulfite de soude, le carbonate de soude, les sels de magnésium, d'argent etc., sont des stabilisateurs humoraux de premier plan.

Toute une série de substances peut encore être employée. Ce sont des substances souvent efficaces au cours des états très différents et qui agissent surtout en stimulant les propriétés curatives de l'organisme (médication biophylactique de Darrier et Tzanck). C'est à ce titre qu'on peut utiliser les albumines hétérogènes (injections de lait), l'hémothérapie sous toutes ses formes (autohémothérapie, sérothé-

rapie, hémolysothérapie, etc.), certaines vaccinothérapies, certaines substances capables elles-mêmes de donner lieu à des intolérances diverses (arsenic, mercure etc.).

Nous voudrions retenir jusqu'ici, qu'avant d'instituer un traitement désensibilisant il faudra étudier soigneusement le terrain et dépister un trouble quelconque : endocrinien, sympathique etc., dont la suppression pourra rendre les sujets plus tolérants; d'autre part, par certaines substances dites désensibilisantes, qui en réalité stimuleraient plutôt l'organisme (biophylaxie) on pourrait obtenir des résultats souvent intéressants. Ce traitement que nous envisageons ici pour les néphrites d'intolérance est en réalité le même dans tous les états réactionnels (eczéma, dermites artificielles etc.). Au cours des affections cutanées ces résultats sont plus facilement lisibles car la moindre vésicule cutanée se voit; au niveau du rein, il faut tout de même un certain nombre de troubles assez importants avant que la maladie ne s'extériorise.

c) **Désensibilisation spécifique**

Traitement dont les résultats sont très inconstants, la désensibilisation « spécifique » tend à faire tolérer par certains sujets, des substances que spontanément

ils ne supportent pas. Les cuti et les intra-dermo-réactions répétées à telle ou telle substance, l'administration de doses infinitésimales de cette substance, seront les moyens d'action de cette méthode.

Néphrites transfusionnelles

Une thérapeutique spéciale et au premier abord paradoxale a été essayée au cours des néphrites transfusionnelles. C'est la transfusion itérative. Nous avons exposé ailleurs les raisons qui ont conduit à cette méthode et les résultats qu'on était en droit d'espérer. Les belles observations de Jeanbrau, Monod et Kourilsky, de Tzanek, de Colomb etc., incitent à considérer cette méthode comme réellement intéressante. Elle a d'ailleurs été également utilisée dans des néphrites aiguës relevant d'une cause autre que la transfusion sanguine (Laederich, Thiers, Peycelon et Colomb, etc.).

Traitement prophylactique

La prophylaxie des néphrites transfusionnelles réside avant tout dans le choix d'un bon donneur, c'est-à-dire après avoir éliminé certains donneurs asthmatiques, urticariens, migraineux etc., dans la détermination exacte du groupe du donneur. Sans vouloir reprendre la discussion des changements des groupes, et de la

précision de telle ou telle méthode dans la détermination de ces derniers, insistons une fois de plus sur la nécessité de pouvoir établir avec certitude le groupe du donneur et du receveur.

Certes, nous avons vu que même dans les transfusions correctement effectuées avec des donneurs universels, les accidents ne sont pas évitables de façon absolue. Il s'agit d'une sursensibilité particulière du receveur, souvent très difficile à prévoir, souvent d'allure dramatique mais presque toujours d'évolution bénigne.

Conclusions. — *Le traitement des néphrites d'intolérance comprend :*

— *le traitement symptomatique de toute néphrite aigue*

— *la suppression du réactogène en cas de néphrité ; idiosyncrasique ;*

— *une tentative de désensibilisation (spécifique ou non spécifique) en cas de néphrite par polysensibilisation ;*

— *ajoutons la transfusion sanguine qui a pu, au cours de certaines néphrites post transfusionnelles, donner des résultats intéressants.*

Troisième Partie

XIV. PATHOGÉNIE

A l'origine des néphrites que nous avons réunies dans les intolérances rénales, divers mécanismes pathogéniques ont pu être invoqués et si dans des rares cas on invoquait le rôle de l'anaphylaxie, le plus souvent on essayait de trouver une cause toxique ou infectieuse.

Dans une première partie de ce chapitre nous nous efforcerons de montrer que, contrairement à l'opinion classique, la grande majorité des néphrites chimiothérapiques, sérothérapiques, transfusionnelles etc., ne sont pas des néphrites toxiques et que parmi les néphrites considérées autrefois comme des néphrites infectieuses, un certain nombre sont plutôt des néphrites réactionnelles.

Dans une deuxième partie, plutôt qu'une question pathogénique, nous discuterons une question de dénomination. Nous montrerons ainsi pourquoi

les diverses appellations proposées : néphrite anaphylactique, allergique etc., nous semblent insuffisantes et pourquoi nous avons préféré réunir ces différentes variétés dans le cadre plus vaste des intolérances rénales.

a) **Néphrites toxiques et néphrites d'intolérance**

Englobées autrefois dans les néphrites toxiques, les néphrites d'intolérances diffèrent en réalité par de nombreux caractères. Nous ne pouvons mieux faire que reproduire l'opposition entre intoxication et intolérance telle qu'elle a été décrite par M. Tzanek, en 1933.

Après avoir énuméré les caractères qui distinguent l'un de l'autre ces deux processus pathogéniques, nous verrons que cette distinction trouve son application en pathologie rénale.

« L'agent nocif est un toxique dans l'intoxication ; c'est un réactogène (corps inoffensif, albumine, agent physique), dans l'intolérance. Dans le premier cas, la dose nocive est identique pour tous, les effets sont proportionnels aux doses. Dans le second, la dose nocive est individuelle et parfois l'effet s'épuise aux doses supérieures. L'intoxication semble logiquement liée à la cause, l'intolérance dépend surtout de l'individu.

En matière d'intoxication la lésion dépend de la nature du toxique, de sa concentration, de la durée de son application ; en cas d'intolérance les réactions sont identiques pour des causes différentes, elles sont fluxionnaires et spontanément résolutive. L'intoxication porte l'empreinte de la cause, elle évolue de façon progressive et laisse souvent des séquelles. L'intolérance porte l'empreinte du sujet, elle évolue par crises et guérit sans séquelles. Enfin, l'intoxication commande au point de vue thérapeutique des antidotes, l'intolérance nécessite une désensibilisation ».

Tels sont, au point de vue théorique, les caractères qui opposent ces deux processus. Si nous analysons nos observations personnelles ou celles que nous avons pu recueillir, nous voyons que toutes, qu'il s'agisse de néphrites de la chimiothérapie, de la sérothérapie, de néphrites transfusionnelles etc., répondent aux critères des néphrites d'intolérance.

1) *Point de vue étiologique.*

L'agent nocif est toujours un réactogène¹. En effet,

1. Voici les caractères qui distinguent le réactogène du toxique :

a. peuvent être réactogènes la presque totalité des agents et les toxiques eux-mêmes, mais à des doses minimes supportées sans le moindre dommage par tous les sujets. Les médicaments peuvent être compris dans cette classe ;

b. la dose nocive est d'une extrême variabilité avec tous les degrés possibles de sursensibilité ;

c. le caractère paradoxal de ces accidents qui peuvent survenir pour des doses minimes alors que des doses très fortes avaient été parfaitement supportées et inversement, disparaître alors que l'on augmente considérablement les doses. Ce caractère d'épuisement de l'effet pour des doses manifestement plus grandes est inconnu dans l'intoxication où les effets sont proportionnels aux doses.

dans tous les cas nous avons pu établir l'agent causal qui est tantôt une albumine étrangère, tantôt un médicament bien supporté par la majorité des sujets, (algocratine, sympathyl, etc.), tantôt une substance chimique mais toujours à la dose minime. Cette question des doses mérite d'être approfondie car il est un fait bien mis en évidence par des expérimentateurs récents : les doses *expérimentalement* toxiques, d'arsenic, de bismuth, de mercure, d'or représentent environ 10 à 20 fois les doses thérapeutiques. Ce fait est un argument majeur contre l'hypothèse d'une origine toxique des néphrites chimiothérapiques.

Quelles sont les doses de bismuth métallique expérimentalement toxiques ? Didry, expérimentant sur le chien, a obtenu la mort en 1 ou 2 heures en injectant 2 *cgr.* de bismuth métallique par *kgr.* d'animal.

Rathery a expérimenté également sur plusieurs chiens soumis à un régime fixe et qui ont reçu des injections de bismuth toutes les semaines. La mort est survenue en général au bout de 3 injections réalisant un total de 60 *cgr.* à 1 *gr.* de bismuth métallique. A noter d'ailleurs qu'à l'autopsie de ces chiens on n'a trouvé aucune lésion rénale pouvant être attribuée au bismuth.

Richard a étudié la fonction rénale chez plusieurs malades, avant, pendant et après un traitement bismuthique. Les conclusions auxquelles il est arrivé sont les suivantes :

1) quand l'albumine n'existe pas préalablement, elle n'apparaît pas non plus à la suite des injections ;

2) l'azotémie, la constante d'Ambard, l'épreuve de la phénol-sulfone-phtaléine, n'ont pas été modifiées ;

3) chez quelques malades on a observé une augmentation légère de la diurèse.

Enfin, récemment, P.V. Radot, Dérot et M^{lle} G.-Villars ont pratiqué à des lapins des injections intramusculaires quotidiennes de 5 cc. d'une solution contenant 0 gr. 064 de bismuth métallique par cc. Voici les résultats qu'ils ont obtenu :

	L'azotémie est passée de :
Lapin N° 1	0 gr.32 à 2 gr.50 en 15 jours.
— N° 2	0 gr.30 à 3 gr.02 en 16 jours.
— N° 3	0 gr.32 à 1 gr.3 en 8 jours.
— N° 4	0 gr.24 à 2 gr.19 en 8 jours.

D'après ces différentes expérimentations on peut conclure en disant que chez l'animal une dose quotidienne de 30 cgr. (soit une moyenne de 15 cgr. par kgr. de poids d'animal), a dû être administrée pendant huit à quinze jours pour déterminer des modifications notables de l'azotémie.

Quelles sont les doses de bismuth utilisées en thérapeutique ? Les différents produits utilisés de façon courante contiennent 0 gr. 05 à 0 gr. 07 *bismuth métallique* par centimètre cube. Au bout d'une série

de 15 injections, le malade aura reçu en tout environ 2 gr. de *bismuth métallique*, soit 2-3 fois moins que les doses expérimentales toxiques.

Le problème se pose de la même façon pour les autres produits chimiques. Pour obtenir des modifications de l'azotémie chez le lapin par des injections de novarsénobenzol, P.V. Radot, Dérot et M^{lle} Gauthiers-Villars ont du utiliser des doses *trois à vingt* fois plus élevées que celles employées chez l'homme. Ces mêmes expérimentateurs, étudiant la toxicité de l'or, ont trouvé les plus petites lésions à un lapin de 2 kgr. 800, ayant reçu 0 gr. 25 de crisalbine, ce qui correspondrait pour un sujet de 56 kgr. à une dose de **5 gr.** Ainsi qu'il est normal de le trouver au cours des néphrites toxiques, ces auteurs ont également constaté que les lésions qu'on trouve au niveau des reins sont proportionnelles aux quantités injectées ; la localisation, la dimension et le nombre des granulation sont en rapport étroit avec la dose injectée. Enfin, les cylindres auriques sont d'autant plus nombreux que la dose injectée est plus grande.

Le problème se pose de la même façon pour le mercure. Si la dose toxique peut être fixée entre 0 gr. 10 et 0 gr. 50, il faut reconnaître que la majorité des néphrites mercurielles sont apparues après une ou deux injections de 1 cgr. ou 1/2 cgr., voire même après une friction mercurielle ou une instillation.

Nous voudrions retenir de tout ce qui précède que même dans les cas où certaines néphrites d'intolérance sont provoquées par des substances toxiques, la quantité minime de la dose ayant été à l'origine de ces néphrites, ne permet pas de parler d'intoxication. Ces substances agissent alors à titre de *réactogène* et non pas à titre de toxique.

2) *Point de vue clinique.*

Dans l'intoxication, le rôle du terrain est théoriquement accessoire. Les accidents pour une même cause, sont toujours les mêmes chez tous les sujets. Ainsi la néphrite phosphorée par exemple, ou la néphrite mercurielle classique, évoluent toujours de la même façon : après une phase d'accidents buccaux et de troubles digestifs survient la grande anurie avec hyperazotémie.

L'évolution est en quelque sorte « stéréotypée », subie par l'organisme. Que se passe-t-il dans les néphrites d'intolérance ? Nous avons déjà insisté sur leur grand polymorphisme clinique. Nous avons pu montrer que pour une même dose de novarsénobenzol par exemple (0 gr. 15 ou 0 gr. 30) un malade a fait une néphrite œdémateuse, un deuxième une néphrite azotémique, un troisième de l'anurie ou une hématurie. Et inversement, pour des substances différentes, le même malade a fait toujours le même accident. Nous

avons déjà insisté sur la coexistence fréquente avec ces néphrites d'autres accidents d'intolérance. Nous verrons dans un chapitre ultérieur comment ce tableau clinique peut être complété par l'étude de certains troubles tels que : troubles sympathiques, endocriniens, etc.

3) *Point de vue anatomo-pathologique.*

Si les pièces anatomiques des intolérances rénales sont très rares, on peut dire que les lésions obtenues expérimentalements par le choc anaphylactique sont sensiblement les mêmes. Quelles sont ces lésions au niveau des reins ? Macroscopiquement, augmentation du volume des reins qui sont congestionnés ; microscopiquement, on trouve des lésions de *glomérulite congestive*. Au milieu de l'œdème, on trouve des amas leucocytaires. La congestion capillaire est modérée ; la plupart des tubes droits sont vides d'exsudats, un certain nombre d'entre-eux peut être occupés par des amas cellulaires.

Quelles sont les lésions des *néphrites toxiques* expérimentales ? *Intégrité des glomérules*. Les lésions prédominent au niveau des tubes contournés où elles consistent en une tuméfaction granuleuse des cellules des épithéliums tubulaires. Ces lésions sont distribuées irrégulièrement en foyers plus ou moins étendus en dehors desquels le parenchyme est épargné. Enfin,

coexistant avec les lésions rénales on trouve toujours en cas de néphrites toxiques des lésions portant sur d'autres viscères : dégénérescence graisseuse du foie portant sur la région centro-lombaire, escharres au niveau de l'intestin, etc.

En résumé : lésions congestives, glomérulaires dans l'intolérance ; lésions granuleuses et tubulaires dans l'intoxication.

4) *Point de vue évolutif.*

Schématiquement, les accidents toxiques apparaissent sans délai, progressent ou regressent graduellement, proportionnellement aux lésions et laissent à leur suite, cicatrices et séquelles. Les accidents d'intolérance sont précédés d'une phase d'incubation, évoluent par crises, disparaissent sans laisser de traces. Nous avons déjà montré qu'à ce point de vue les intolérances rénales diffèrent des autres intolérances et que si le plus souvent elles guérissent de façon totale, dans certains cas elles peuvent entraîner la mort ou laisser derrière elles des séquelles.

Parmi nos observations, l'évolution s'est faite 50 fois vers la guérison complète, 19 fois vers la guérison avec séquelles, 25 fois vers la mort.

* * *

Nous n'envisagerons pas ici les autres points de vue qui distinguent l'intoxication de l'intolérance. Ce

serait nous répéter car nous avons consacré des chapitres spéciaux au diagnostic et au traitement des intolérances rénales.

Si jusqu'ici nous avons à dessein schématisé le plus possible les caractères qui distinguent les néphrites toxiques des néphrites d'intolérance, c'est pour montrer que la majorité des néphrites chimiques sont des néphrites d'intolérance. Mais ces deux processus, loin de s'exclure l'un l'autre, peuvent se combiner à des taux divers, notamment chez les sujets ayant une lésion rénale antérieure et ayant par conséquent un abaissement du seuil d'intoxication.

Nous avons étudié surtout les néphrites chimiothérapiques parce que c'est à propos d'elles que le rôle de l'intoxication a été le plus discuté. Les néphrites protéinothérapiques, sérothérapiques, transfusionnelles etc., ont été le plus souvent considérées comme des néphrites anaphylactiques. Nous verrons plus loin pourquoi nous préférons la dénomination d'intolérances rénales.

b) Intolérance et infection

Dans quelle mesure l'infection peut-elle être invoquée dans le déterminisme de certaines néphrites ? Il existe, certes, des néphrites infectieuses indiscutables où le rôle du germe pathogène peut être facilement

mis en évidence par des examens de laboratoires. C'est le cas par exemple des néphrites tuberculeuses, des néphrites syphilitiques, etc.

Dans d'autres cas, ce rôle est moins certain et si jusqu'à ces temps derniers les néphrites scarlatineuses étaient considérées comme relevant uniquement de l'atteinte du rein par la toxine streptococcique, il semble, d'après les travaux récents que cette toxine soit insuffisante à déterminer des lésions à elle seule. Il semble d'après les travaux expérimentaux de Friedmann, de Gastinel et Conte, de M^{lle} Ladet, que le rôle du système neuro-végétatif soit dans ces cas, primordial, qu'il serve de transmission au rein de la toxine (ou des effets de celle-ci ?). Il semble qu'il en est de même pour les néphrites post-angineuses. Ainsi, dans ce deuxième groupe, l'infection n'aurait que la moitié du rôle, le terrain représenté par le système neuro-végétatif, l'autre moitié.

L'infection a également été invoquée au cours des néphrites chimiothérapiques. C'est la théorie du biotropisme de Milian, les accidents déterminés par l'administration de médicaments ne seraient pas toxiques, mais biotropiques, c'est-à-dire qu'ils « réveillent la virulence d'un microbisme latent et sont bien différents des accidents toxiques ». Ainsi, les substances chimiques, au lieu de tuer les parasites, exalteraient leur virulence en particulier lorsque ces subs-

tances sont employées à doses insuffisantes. Au point de vue pathogénique, il existe deux conceptions du biotropisme : le biotropisme direct, exaltant la virulence des germes de la maladie qu'on traite et le biotropisme indirect, exaltant la virulence des germes secondaires. Si le premier cas est de constatation courante (le type en est la réaction d'Herxheimer au début d'un traitement spécifique), le deuxième, aussi séduisant qu'il soit au point de vue spéculation intellectuelle pure, ne satisfait guère en matière de pathologie rénale, pas plus que dans d'autres domaines. Nous ne reviendrons pas ici sur les nombreux arguments qui ont pu être apportés contre la nature biotrope des accidents de la chimiothérapie.

* * *

Si un grand nombre d'auteurs sont actuellement d'accord pour considérer la majorité de ces néphrites comme des néphrites réactionnelles, il est une question encore que nous voudrions élucider, c'est celle de la dénomination de ces néphrites.

Néphrites anaphylactiques. Ce fut la première appellation des intolérances rénales. Si nous jetons un coup d'œil sur l'historique des intolérances rénales, nous voyons qu'autour de 1930, après l'article de MM Tzanck et Richet, individualisant la « néphrite

anaphylactique », ce terme est repris par de nombreux auteurs pour désigner des néphrites survenues après administration d'une protéine quelconque. Mais l'anaphylaxie a été bien définie par Richet et Portier ; elle comprend un certain nombre de conditions bien définies : 1) pénétration *par effraction* dans l'organisme d'une albumine étrangère ; 2) une injection préparante, une phase d'incubation, une injection déchaînante. Or ces conditions sont exceptionnellement réalisées lorsqu'on parle de néphrite anaphylactique. Certes, la néphrite anaphylactique vraie existe, elle est exceptionnelle, elle constitue une variété d'intolérance rénale. « L'anaphylaxie est une intolérance réalisée expérimentalement par effraction ». A. Tzanck).

Néphrites allergiques. Si l'anaphylaxie est un terme précis et derrière lequel se cache un certain nombre de conditions nettement définies, il n'en est pas du tout de même en ce qui concerne l'allergie. Le terme « allergie » a été utilisé dans des sens différents. Tzanck et Oumansky ont trouvé pour le même terme, dix sens différents. D'une façon générale, allergie veut dire modification d'un organisme par rapport à lui-même, à un moment quelconque de son existence. Aussi ce terme tellement confus à l'heure actuelle, semble peu indiqué pour désigner des phénomènes à la base desquels se trouve un facteur primordial, celui de la réaction individuelle.

Néphrites idiosyncrasiques. On désigne sous le nom d'idiosyncrasie, une hypersensibilité individuelle à une seule substance. Certes, ce terme pourrait être utilisé pour désigner une variété de néphrites d'intolérance. Comme l'anaphylaxie, l'idiosyncrasie est une forme d'intolérance.

Néphrites par sensibilisation. Ce terme aussi pourrait désigner une variété de néphrites d'intolérance. C'est le cas par exemple de certains malades qui supportent parfaitement plusieurs transfusions et qui à un moment donné, à la 10^e, 12^e font des accidents rénaux. Il s'agit certes d'une sensibilisation au sang, car à partir de ce jour il est le plus souvent très difficile de continuer les transfusions.

*
* * *

C'est justement pour éviter toutes ces confusions et pour pouvoir comprendre dans un même groupe toutes les variétés de néphrites réactionnelles que le terme d'intolérance rénale nous semble le plus indiqué.

L'intolérance apparaît ainsi comme une classe tenant compte d'un mécanisme pathogénique unique (la sensibilité individuelle) voisine de l'infection, de l'intoxication et de la dystrophie. L'intolérance rénale (sauf certains caractères évolutifs sur lesquels nous avons suffisamment insisté) est entièrement superpo-

sable aux autres intolérances (cutanée par exemple) et pour schématiser on pourrait décrire une intolérance à une substance, à plusieurs substances et une intolérance sans cause apparente.

Conclusions. — *Nombreux arguments d'ordre clinique, étiologique, anatomique, évolutif opposent les néphrites toxiques aux néphrites d'intolérance. La théorie du biotropisme ne peut guère expliquer les néphrites chimiothérapiques. A tous les autres termes indiquant la réaction individuelle, nous avons préféré celui d'intolérance afin d'éviter toute confusion possible avec des accidents toxiques, anaphylactiques etc., qui, chacun, comportent des conditions bien définies.*

XV. PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE

Après avoir étudié les caractères étiologiques, cliniques et évolutifs des intolérances rénales, après avoir établi la distinction et les rapports existant entre intolérance et intoxication d'une part, intolérance et infection d'autre part, nous voudrions maintenant voir à quel mécanisme physio-pathologique correspond l'intolérance elle-même. Autrement dit, quel est l'organe ou le tissu responsable de tous ces accidents, subits, impressionnants et le plus souvent curables ? Ce problème a intéressé récemment beaucoup d'auteurs (Et. May, Reilly, Lemierre, Mauriac, etc...) qui essaient de rattacher à des perturbations du système neuro-végétatif la plupart des réactions d'hypersensibilité.

Peut-on incriminer un organe ou tissu quelconque comme responsable unique de tous les phénomènes d'hypersensibilité ? Il nous semble qu'on peut d'emblée répondre par la négative. Et si le rôle du système sympathique est indiscutable dans un certain nombre de cas, il ne peut guère expliquer tous les cas d'hyper-

sensibilité. D'ailleurs, et ceci est un fait de constatation courante, une même pathogénie (infection, intoxication ou intolérance) peut mettre un jeu des mécanismes différents et inversement, un même mécanisme physio-pathologique peut être mis en jeu par un processus imposé, réactionnel ou dystrophique. Par exemple, chez tous les sujets, le nitrite d'amyle agit sur le système neuro-végétatif; chez certains seulement il détermine des accidents tels que la crise nitritoïde. Il nous semble que la mise en jeu du système sympathique n'implique pas, *forcément*, la notion de réaction individuelle.

* * *

Ce rôle du système sympathique a été récemment étudié par de nombreux auteurs. Au point de vue clinique, Et. May et Gallot ont décrit « une série de faits détachés, qui de par leur nature cardio ou vasomotrice peuvent être rattachés au sympathique sinon avec une certitude rigoureuse, tout au moins avec une très haute vraisemblance ». Ainsi, ces auteurs font entrer dans le groupe des « sympathoses », l'urticaire, l'œdème de Quincke, la maladie de Raynaud, l'acrocyanose etc... Sous le nom d'endosympathoses, Et. May et Gallot, décrivent trois formes cliniques qui rappellent plus ou moins l'angine de poitrine vaso-

motrice, les crises vago-vagales des vieux auteurs (Nothnaegel, Gowers, etc...). Ces trois formes d'endosympathoses, réaliseraient cliniquement : une forme palpitante, une forme spasmodique diffuse avec phénomènes vaso-moteurs périphériques et une forme lypothymique avec hypotension, tendances syncopales etc... Ces auteurs signalent, d'ailleurs, que ces trois formes d'endosympathose peuvent se succéder chez un même sujet et quel que soit l'accident dominant, il est impossible de le rattacher à une cause cliniquement ou biologiquement apparente. Ces auteurs insistent également sur l'instabilité thermique de pareils malades, leur sensibilité au froid etc...

Etudiant les endo-sympathoses, Mauriac estime que le cadre établi par Et. May et Gallot est trop restreint et il propose de faire rentrer dans ce même cadre des faits tels que la migraine ophtalmique, l'asthme etc... Bien plus, Mauriac rapporte une série d'observations concernant des « états d'inhibition fonctionnelle brutaux et passagers » que l'on ne peut concevoir sans l'intervention du sympathique. L'observation suivante de Mauriac est un beau cas d'anurie, de cause inconnue mais ayant évolué vers la guérison totale et définitive.

Ils'agit d'un employé de banque âgé de 32 ans, toujours très bien portant et qui le 7 septembre après un repas composé d'huîtres, de viande et de champi-

gnons, est pris brusquement à 10 heures du soir, d'un vomissement alimentaire et fétide et d'une diarrhée d'une telle brusquerie qu'il souille son lit. A partir de ce moment, le malade n'urine plus et vomit tout ce qu'il prend. L'anurie dure 5 jours, du 13 au 18 septembre. On prescrit des injections de sérum glucosé hypertonique et de sérum physiologique, des ventouses scarifiées. Le 18 septembre le malade émet 0, 75 cc. d'urines, le 19 septembre 400 cc., le 20 septembre 1800 cc., le 21 septembre, 3 litres. Les urines contiennent de 0 gr. 05 à 0 gr. 30 d'albumine, 2-3 gr. de sucre, pas de cylindres. L'azotémie varie de 1 gr. 60 à 1 gr. 98 les cinq premiers jours. Elle tombe progressivement à 0 gr. 30. En pleine crise d'anurie la R.A. est à 51 p. 100. Le malade quitte l'hôpital le 7 octobre en parfait état. Les examens de sang et d'urines sont normaux.

Sans vouloir le moins du monde, nier le rôle possible du sympathique dans ce cas, nous voudrions faire remarquer que cette observation est le plus beau cas d'intolérance rénale qu'on puisse imaginer.

Tels sont les faits au point de vue clinique. Expérimentalement, le rôle du système neuro-végétatif a été étudié récemment par Reilly, Lemierre et leurs élèves.

Reilly, Rivalier, Compagnon, Pham, Friedmann et du Bruit, ont étudié expérimentalement le rôle du système neuro-végétatif au cours des états d'anaphylaxie et d'allergie. Ils ont constaté qu'une première injection de sérum hétérogène pratiquée au contact du splanchnique chez le cobaye, détermine un choc

anaphylactique mortel avec, à l'autopsie, teinte hémorragique de toute la paroi abdominale, nécrose de l'estomac et hémorragies sur le gros intestin. On sait que cette première injection, pratiquée par toute autre voie, ne détermine chez le cobaye aucun trouble. Ces mêmes auteurs ont étudié chez le lapin, le rôle de l'injection déchaînant de l'anaphylaxie sérique. A la suite d'une deuxième injection de sérum de cheval pratiquée au voisinage du splanchnique, 16 jours après la première, état de choc et mort de l'animal. A l'autopsie on a trouvé de vastes suffusions hémorragiques dans le tissu musculaire, des hémorragies sur la paroi externe de l'estomac et des ecchymoses sur l'intestin.

L'injection d'antigène spécifique chez les animaux en état d'allergie (action de la tuberculine par voie splanchnique chez des cobayes tuberculeux ou de la trychophytine chez des cobayes infectés par un trychophyton) a déterminé la mort de l'animal avec lésions hémorragiques sur l'estomac et l'intestin, alors que ces mêmes injections, pratiquées chez des animaux neufs, n'entraînent aucun trouble.

Conte a étudié, dans sa thèse, les effets d'injections de toxine streptococcique dans la chaîne sympathique du cobaye (ganglion cervical supérieur, nerf splanchnique, plexus péri-rénal). Il a utilisé des doses minimales de toxine streptococcique, diluée à 1/200.

Dans un cas il a observé la mort subite, immédiatement après l'injection. Dans plusieurs cas il a observé soit de l'albuminurie dans les jours qui suivirent l'injection, variable et passagère, soit plus souvent encore, des hématuries, apparaissant très rapidement après l'injection et durant quelques heures. Le rein a été, d'après les expériences de Conte, un des organes les plus sensibles et réagissant le plus constamment à une atteinte du système neuro-végétatif, même très éloignée. L'examen anatomique des reins des cobayes morts a montré, dans tous les cas, une congestion glomérulaire avec intégrité des tubes.

Parallèlement aux manifestations rénales, il a observé une diarrhée sanglante et des modifications humorales portant surtout sur l'azotémie qui a atteint une fois le chiffre de 1 gr. 46, trois heures après l'injection.

Enfin, rappelons ici une constatation de ce même auteur, que nous avons déjà signalée : plus le filtrat streptococcique est introduit loin des principaux centres neuro-végétatifs dont dépend l'innervation du rein, plus les doses de toxines nécessaires pour obtenir des lésions rénales sont élevées, plus le temps nécessaire pour l'obtention de ces lésions est long. Toutes ces expériences, très intéressantes, établissent le rôle du système neuro-végétatif au cours de certaines néphrites et notamment au cours des néphrites scarlatineuses.

Friedmann, enfin, a reproduit de façon expérimentale des néphrites anaphylactiques chez le cobaye après une injection préparante sous-cutanée de sérum hétérogène et une injection déchaînante du même sérum dans le sympathique péri-rénal. Il a constaté, dans les heures qui ont suivi la deuxième injection, de l'albuminurie avec hématuries. Enfin, ce rôle du système neuro-végétatif a été établi ailleurs qu'au cours des néphrites. Ainsi, M^{lle} Ladet, dans un très important travail sur le syndrome malin dans les maladies infectieuses, arrive à établir, d'une part, basée sur des arguments anatomiques, l'identité de tous les syndromes malins des maladies infectieuses, d'autre part, basé sur des arguments expérimentaux, le rôle du système neuro-végétatif comme explication univoque de tous les syndromes malins.

Expérimentation personnelle

Dès 1936, avec MM. Tzanck et Jean Cottet, nous avons également essayé d'étudier expérimentalement le rôle du système sympathique au cours des néphrites réactionnelles. Nous avons expérimenté sur le lapin. La technique que nous avons employée est la suivante : nous avons pratiqué une première injection de 1/2 cc. à 1 cc. d'une solution d'ovalbumine diluée de moitié dans la tunique externe de l'artère rénale du lapin

sans entrer dans la lumière du vaisseau ; nous avons suivi quotidiennement la diurèse et recherché l'albumine dans les urines du lapin ; lorsque l'animal était complètement remis du choc opératoire, vers le 10^e-12^e jour, nous avons pratiqué une deuxième injection d'un cc. d'ovalbumine dans la veine marginale de l'oreille. Dans les jours suivants nous avons constaté de l'oligurie avec de l'albuminurie transitoire.

Voici le protocole de quelques unes de nos expériences :

Lapin N° 9. — Le 4 mars 1936, injection d'albumine d'œuf dans le tissu péri-artériel au contact des filets nerveux sans pousser le liquide dans l'artère rénale. Du 4 mars au 18 mars 1936, ni oligurie, ni albuminurie. Le 18 mars 1936 injection dans la veine marginale de l'oreille d'un cc. d'une solution d'albumine d'œuf. Une minute après l'injection, le lapin présente une paralysie du train postérieur, puis reste abattu, dyspnéique. Au bout de 2 heures, il se rétablit complètement. Du 21 au 31 mars 1936 le lapin urine quotidiennement 200-280 cc. d'urines. Pendant 4 jours (22, 23, 24, 25 mars) il a présenté de l'albuminurie (0 gr. 50, 1 gr. 50, 2 gr., 0 gr. 50). Le 1^{er} avril 1936 on pratique une nouvelle injection dans la veine marginale de l'oreille de 2 cc. d'ovalbumine diluée à 50 %. Du 2 au 8 avril, l'animal émet quotidiennement 80-200 cc.

d'urines, avec pendant deux jours, une albuminurie à 0 gr. 25.

Lapin N° 10. — Le 12 mars 1936 on injecte autour de l'artère rénale gauche, 1 cc. d'une solution d'albumine d'œuf. Du 12 au 25 mars 1936 pas d'albuminurie. Le 25 mars 1936 on injecte dans la veine marginale de l'oreille 1 cc. d'une solution d'albumine d'œuf. Aucun choc immédiat. Du 28 mars au 8 avril le lapin émet quotidiennement 30 à 100 cc. d'urines contenant de petites quantités d'albumine (0 gr. 25 à 0 gr. 50). Un dosage d'urée pratiqué le 27 mars 1936 a montré un chiffre de 0 gr. 43 pour 1.000.

Lapin N° 11. — Le 22 février 1936 on injecte 1/2 cc. d'ovalbumine autour de l'artère rénale gauche. Le 11 mars injection d'un cc. d'ovalbumine dans la veine marginale de l'oreille. Ni albuminurie, ni oligurie.

Lapin N° 12. — Mort 4 heures après la première injection. Choc opératoire ?

Lapin N° 13. — Le 18 mars 1936 injection dans l'adventice de l'artère rénale de un cc. d'une solution d'ovalbumine. Du 18 au 23 mars, l'animal urine 40-50 cc. d'urines ; le 24 présence de 1 gramme d'albumine dans les urines. Du 26 au 31, pas d'albuminurie mais oligurie nette (40 cc. par 24 heures). Le 1^{er} avril injection dans la veine marginale de l'oreille d'un cc.

d'une solution diluée d'ovalbumine. Dans les dix minutes suivantes, 3-4 crises de prurit nasal. Du 1^{er} au 8 avril émission quotidienne de 45-60 cc. d'urines, contenant 0 gr. 60 à 1 gr. d'albumine dans les urines. Le 10, la diurèse redevient normale.

*
* *

Les expériences de Reilly et ses élèves, de Conte, de Friedmann, de M^{lle} Ladet et nos expériences personnelles viennent donc confirmer la conception de Et. May et Gallot et de Mauriac, basée sur des faits purement cliniques sur le rôle du système sympathique au cours des états réactionnels. En ce qui concerne les intolérances rénales certaines perturbations du système sympathique ont pu déterminer : de l'oligurie avec albuminurie, de la cylindrurie, de l'hyperazotémie.

Peut-on mettre les autres intolérances rénales sur le compte du même système neuro-végétatif ? Nous ne le croyons pas et nous croyons plutôt que certaines, telles les hématuries ou l'hémoglobininurie paroxystique relèvent bien plus de certaines modifications humorales, et que d'autres, telle la néphrose lipoïdique, relèvent de troubles portant sur d'autres organes (les glandes endocrines par exemple). Ainsi, comme nous l'avons dit au début de ce chapitre, plutôt qu'invoquer un mécanisme unique à l'origine

de tous ces accidents, nous admettrons qu'une même pathogénie (la réaction individuelle) peut mettre en jeu des mécanismes différents.

Ainsi, les intolérances rénales, rejoignent les autres intolérances, leur classement étant basé à la fois sur leur date d'apparition et leur mécanisme physio-pathologique. Nous pouvons ainsi décrire des intolérances précoces (humorales), médiate, vers le 10^e jour (vaso-motrices) et tardives (tissulaires). On peut en rapprocher et d'après leur date d'apparition et d'après leur mécanisme : le syndrome malin des maladies infectieuses, la crise thermale au début d'une cure etc... etc...

Conclusions. *On ne peut invoquer à l'origine des intolérances rénales un mécanisme physio-pathologique unique. Si le rôle du système neuro-végétatif a pu être prouvé expérimentalement à l'origine de certaines intolérances, d'autres reconnaissent probablement à leur origine des troubles humoraux ou tissulaires. Cette conception nous permet de classer les intolérances rénales en précoces (humorales), médiate (vaso-motrices), et tardives (tissulaires).*

CONCLUSIONS

I

1) A côté de l'infection, de l'intoxication et de l'état dystrophique on peut reconnaître à l'origine de certaines néphropathies, l'intolérance individuelle.

2) L'intolérance rénale constitue un vaste cadre comprenant toutes les néphrites réactionnelles décrites sous diverses dénominations : néphrites anaphylactiques, allergiques ou hyperergiques, idiosyncrasiques, sérothérapiques, transfusionnelles.

3) Les intolérances rénales ont les caractères de toutes les intolérances :

— apparition pour des substances anodines ou pour des doses non toxiques de substances toxiques ; parfois apparition sans cause apparente.

— polymorphisme clinique dépendant du sujet et non pas de la substance en cause (réactogène).

— évolution le plus souvent bénigne.

A ce point de vue, nous devons cependant remarquer que contrairement aux autres intolérances, les intolérances rénales peuvent guérir de façon incomplète ou même avoir une évolution fatale.

4) Au point de vue étiologique, on peut décrire comme pour les autres intolérances viscérales ou cutanées :

- des néphrites par intolérance à une substance,
- des néphrites par polysensibilisation,
- des néphrites sans cause apparente.

II

5) Au point de vue pratique, la connaissance des intolérances rénales éclaire un certain nombre de problèmes de la pathologie rénale :

a) parmi les néphrites survenant au cours de la *syphilis secondaire* il faut distinguer :

— les néphrites syphilitiques vraies curables par le traitement,

— les néphrites d'intolérance aggravées par le traitement.

b) les *néphrites transfusionnelles* rentrent dans le même groupe des intolérances rénales : intolérance rare et individuelle dans les néphrites après transfusion avec sangs compatibles ; puissante et collective dans les néphrites par incompatibilité sanguine.

c) d'autres néphrites se rapprochent des intolérances rénales :

— les *néphrites précoces de la scarlatine* — qui d'après de nombreux travaux expérimentaux récents relèvent bien plus de troubles vaso-moteurs en rapport

avec une atteinte du système neuro-végétatif que d'une atteinte parenchymateuse.

— certaines *néphrites gravidiques* où, plus que « d'intoxication gravidique » il semble qu'il s'agisse de phénomènes de réaction individuelle.

— certaines *néphrites goutteuses* « expression au niveau du rein du même processus qui aboutit selon les malades à la goutte, à la lithiase, à l'obésité, au diabète » (Abrami).

III

6) Au point de vue pathogénique, l'intolérance s'oppose à l'intoxication par de nombreux critères anatomiques, cliniques, évolutifs, expérimentaux, biologiques, bien établis par M. Tzanck.

Nous avons préféré adopter le terme d'intolérance et non pas celui d'anaphylaxie ou allergie. L'intolérance représente un cadre beaucoup plus vaste dont l'anaphylaxie et l'allergie ne sont que des modalités.

7) Au point de vue physiopathologique, les travaux modernes cherchent à prouver le rôle du système neuro-végétatif dans les phénomènes d'hypersensibilité. Si le système sympathique est certes responsable d'un certain nombre de *néphrites réactionnelles*, il nous semble difficile d'admettre qu'il puisse les expliquer toutes. Certaines nous semblent plutôt relever de troubles humoraux, d'autres de modifications tissulaires.

8) Cette conception nous permettrait de superposer les néphrites réactionnelles aux autres intolérances et de décrire :

— des néphropathies précoces — dues à des troubles humoraux,

— des néphropathies médiates — en rapport avec des phénomènes vaso-moteurs,

— des néphropathies tardives — dues à une atteinte tissulaire.

9) Enfin, au point de vue de leur place dans la pathologie rénale, les intolérances rénales qui ne constituent, ni une entité clinique, ni une entité anatomique et ne trouvent par conséquent pas leur place dans les diverses classifications anatomiques ou cliniques des néphrites, nous ont amené avec MM. Tzanck et Cottet à proposer une classification nouvelle qui tienne compte de l'apparence clinique et de la nature réelle des états morbides.

Vu : le Doyen,
TIFFENEAU.

Vu : le Président de la Thèse,
LEMIERRE.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

A

ABRAMI et LICHWITZ. — « Le rein goutteux », *Congrès de la goutte et de l'acide urique*, Vittel, 14 sept. 1935.

AGASSE LAFONT. — « Les intoxications par les sels de bismuth », *Société de l'internat*, juill. 1909.

ALBEAUX-FERNET. — « Les accidents de la médication par l'or », *Science médicale pratique*, 1^{er}-15 avril 1934.

AMEUILLE et HINAULT. — « Les accidents de l'aurothérapie de la tuberculose pulmonaire et leur traitement », *Paris médical*, 9 janv. 1932.

ANGELESCO et ROIDAZ. — « Recherches expérimentales sur les lésions rénales dues aux injections sous-cutanées de sérum antigangréneux », *Société de biologie*, 18 mai 1931.

ARZAC et BARGUES. — « Erythème infectieux du 9^e jour », *Journal de médecine de Bordeaux*, 10 juin 1935.

AUBERTIN et DESTOUCHES. — « Un cas mortel d'intoxication bismuthique par stomatite et néphrite azotémique », *Bull. et mém. Soc. méd. hôp. Paris*, 1927, p. 199.

ARMAND-DELLILE. — « Intoxication aurique grave », *Revue française de pédiatrie*, N^o 1, t. IX, 1933.

B

BALZER. — « Expériences sur la toxicité du bismuth », *Société de biologie*, 1899, t. I, p. 537.

- BÉRAUD. — « Anurie grave cédant à une décapsulation du rein avec néphrostomie », *Journal des praticiens*, 9 juin 1923.
- BLUM. — « Intoxication par le bismuth et albuminurie », *Paris médical*, n° 323 ; 1922, p. 109.
- BÉZY et FABRE. — « Néphrite anaphylactique mortelles », *Société de méd. chirurgie et pharmacie de Toulouse*, mars 1933.
- BERNARD (Et.). — « La néphrite aurique », *Bull. et mém. Soc. méd. hôp. Paris*, 7 juill. 1933.
- BERNARD (Et.) et ROSSIER. — « Néphrite par les sels d'or », *Paris médical*, 6 janv. 1934, p. 28.
- BILLARD. — « Accidents anaphylactiques localisés aux émonctoires », *Bull. Soc. des Sciences méd. de Clermont*, 1910.
- BLUM. — « Intoxication par le bismuth et albuminurie », *Paris médical*, 1922, p. 109.
- « Action de la thérapeutique spécifique sur les reins », *Annales des maladies vénériennes*, déc. 1931.
- BOIDIN, BERTHAUX et BEYRAUD. — « Choc dramatique après transfusion », *Soc. mém. hôp. Paris*, 24 oct. 1919.
- BONAFÉ et JADLOWKER (Mlle.). — « Sensibilité du rein à la sanocrysine », *Réunion trimestrielle des médecins d'Hautleville*, 28 juin 1929.
- BORY. — « Néphrite bismuthique », *Paris médical*, 1931, p. 221.
- BOSCH. — *Contribution à l'étude du phénomène anaphylactique dans la pathogénie des hépatonéphrites aiguës*, thèse, Marseille, 1937.
- BORDLEY. — « Réaction à forme urémique consécutive à une transfusion sanguine », *Arch. of intern. med.*, XXXVII, fév. 1934.

- BOURGEOIS, JESENSKY (Mlle.), LEVERNIEUX. — « Néphrite aurique œdémateuse. Etude histochimique des lésions rénales », *Bull. et mém. Soc. méd. hôp., Paris*, 1934, p. 1657.
- BOURGEOIS, COURTOIS, PORCHER (Mlle.), GIRAUD. — « Néphropathie atypique avec albuminurie massive au cours de la chrysothérapie », *Bull. et mém. Soc. méd. hôp. Paris*, 1933, p. 1048.
- BOURGEOIS. — « La notion d'intolérance viscérale en chimiothérapie », *Science méd. pratique*, 1^{er} janv. 1933.
- BOURGEOIS, LOISEAU, GIRAUD. — « Diabète rénal par néphrite toxique aurique », *Bull. et mém. Soc. méd. hôp. Paris*, juin 1934.
- BOURGEOIS et BOURGEOIS (Denise). — « Les néphropathies auriques graves », *Revue de la tuberculose*, avril 1936.
- BOURGEOIS (Mme Denise). — *Les néphrites auriques des tuberculeux*, thèse, Paris 1936.
- BOWERS et TRATTNER. — « Guérison d'une néphrite avec anurie », *Surgery gynecology obstetric*, 1924.
- BRODIN et GRIGAUT. — « Un cas de néphrose lipoïdique pure paraissant consécutive à une intoxication alimentaire », *Bull. Soc. méd. hôp. Paris*, 1936, p. 1147.
- BRAILLON. — *Les agranulocytoses de l'aurothérapie*, thèse, Paris, 1935.

C.

- CAIN et BARNAUD (Mlle). — « Sur un cas de mort après transfusion », *Bull. et mém. Soc. méd. hôp. Paris*, 18 mai 1932.
- CAILLON. — « La thérapeutique des maladies d'intolérance », *L'Avenir médical*, juin 1936.
- CASTAIGNE et RATHERY. — « Lésions du rein dans l'intoxication aiguë expérimentale par le sublimé », *Arch. de méd. expérimentale*, 1908, 1^{re} série, t. XX.

- CASTAIGNE et CHAUMERLIAC. — « La transfusion du sang dans le traitement des néphroses lipoïdiques », *Journal méd. français*, juin 1937.
- CHAUFFARD et GOURAUD. — « Néphrite syphilitique suraiguë terminée par la mort malgré un traitement mercuriel intensif », *Presse médicale*, 5 juill. 1902.
- CHABANIER et LOBO O'NELL. — « Intérêt pratique d'une classification anatomo-pathologique des néphrites », *Presse médicale*, 16 nov. 1935.
- COSTE, GAUTHIER-VILLARS et KREIS. — « Néphrite aurique et amylose », *Bull. et mem. Soc. méd. hôp. Paris*, 1934, p. 1744.
- CORDIER, CROIZOT et GRIFFON. — « Sur une forme d'amylose rapide après chrysothérapie », *Soc. méd. hôp. Lyon*, 29 oct. 1929.
- CODOUNIS. — *Protéïnémie et pression osmotique des protides*, Masson, 1934.
- COLOMB. — *Le traitement médico-chirurgical des anuries*, thèse, Lyon, 1931.
- CONTE. — *Les affinités de la toxine streptococcique pour le système neuro-végétatif*, thèse, Paris, 1937.
- CORDIER et GAILLARD. — « Accidents et contre-indication de l'aurothérapie », *Soc. méd. hôp. Lyon*, 19 fév. 1929.
- CROIZAT. — « Les lésions anatomo-pathologiques viscérales au cours des états protéino-anaphylactiques expérimentaux », *Journal de médecine Lyon*, 20 déc. 1929.

1)

- DANIEL, FLORIAN et MIRCEA IONESCO. — « Néphrite aiguë urémique après transfusion de sang entre individus compatibles », *Le sang*, n° 8, 25 mai 1935.
- DAUMERIE, BRUENS et WAUTERS. — « Choc rénal et anurie, suite de transfusion sanguine », *Bruxelles médical*, 20 janv. 1935.

- DEGOWIN. — « Anurie fatale secondaire aux transfusions sanguines », *Journ. of the med. sciences Philadelphie*, n° 4, oct. 1934.
- DE MONTIS et DELHAYE. — « A propos des réactions transfusionnelles précoces », *Deuxième Congrès de la transfusion sanguine*, Paris, 1937.
- DORADO Y. RUIZ. — *Etude sur les rapports de la grossesse avec les maladies allergiques*, thèse, Paris, 1937.
- DREYFUS (J.). — *L'intoxication bismuthique chez les syphilitiques rénaux*, thèse, Paris, 1926.
- DUMAREST, LEBEUF, MOLLARD, PAVIE. — « Intoxication, biotropisme, intolérance au cours des accidents de la chimiothérapie », *Journal de méd. et chir. prat.*, 1932, p. 277.
- DUFOUR, VACHON et BRUN. — « Série récente d'accidents dus à la chrysothérapie », *Journal de méd. Lyon*, 5 avril 1933.
- DUVAL. — « Experimental nephritis in the dog. », *Arch. of Pathology*, oct. 1931, p. 572.

F

- FARRAUD. — *Le traitement spécifique des néphrites chroniques du type azotémique chez les syphilitiques*, thèse, Paris, 1925.
- FAURE-BEAULIEU et CAHEN. — *Néphrites toxiques aiguës*, 1 vol., Doin.
- FLANDIN et TZANCK. — « Action de la transfusion sanguine sur l'azotémie avec anémie », *Bull. et mém. Soc. méd. hôp. Paris*, 30 avril 1935.
- FONSECA. — *Contribution à l'étude de la néphrite aiguë consécutive à une injection de vaccin polymicrobien*, thèse, Paris, 1933.
- FRENKEL. — *Les néphroses lipoïdiques médicamenteuses*, thèse, Paris, 1937.

FRANÇOIS et VAGUE. — « Néphrite bismuthique et mercurielle, évolution rapidement mortelle », *Comité méd. Bouches-du-Rhône*, 6 juill. 1934.

FROMENT, THIERS et BRUN. — « Anurie consécutive à une brûlure traitée par des transfusions », *Lyon médical*, 11 oct. 1936.

FRIEDMANN. — *Le rôle du système neuro-végétatif dans les réactions d'hypersensibilité*, thèse, Paris, 1936.

G

GALLIOT. — « Mort par néphrite hémorragique au cours d'un traitement bismuthé », *Bull. Soc. de dermatologie*, 10 mars 1927, p. 174.

GADRAT. — « Formes azotémiques des néphrites bismuthiques », *Soc. de méd. de Toulouse*, 7 juill. 1936.

GATÉ et MONTLAUR. — « Oligurie bismuthique aiguë et curable », *Bull. de la Soc. de dermatologie*, juill. 1930, p. 1036.

GASTINEL et CONTE. — « Les affinités expérimentales de la toxine streptococcique scarlatineuse sur le système neuro-végétatif », *Soc. de biologie*, 4 juill. 1936.

GENNES (De) — « Les accidents du traitement par les arsénobenzènes », *Leçon d'agrégation*, juin 1936.

GIACARDY. — « Un cas de mort après une injection intraveineuse de 0 gr. 30 de novar », *Bull. Soc. de dermatologie*, 10 avril 1924, p. 225.

GIAUNY. — « Néphrite hémorragique d'origine aurique », *Presse médicale*, t. II, 1932.

GIREAUX. — *Etude des accidents rénaux au cours du traitement aurique*, thèse, Paris, 1935.

GODLEWSKY. — « Les rapports du sympathique et des glandes endocrines », *Revue de médecine*, 1923, p. 534.

GOUGEROT, COHEN, UHRY. — « Anaphylaxie à l'or », *Bull. Soc. française de dermatologie*, avril 1929, p. 366.

GRINBERG et KERCKHOVE. — « La transfusion sanguine dans le traitement de l'urémie », *Soc. de méd. Paris*, 25 janv. 1930.

GUILLEMIN. — « Vaccinothérapie par le bouillons de Delbet », *Paris médical*, 11 nov. 1922.

H

HANNS et MANGENEY. — « Néphrite par rubiazol », *Soc. de médecine Strasbourg*, 27 fév. 1927.

HEIMANN (V.). — *Danger du traitement antisyphilitique chez les rénaux*, thèse, Paris, 1933.

HENRI. — « Les néphrites d'intolérance », *Journal des praticiens*, 29 déc. 1934.

— « Néphrite vaccinale », *Soc. de méd. militaire française*, 8 nov. 1934.

— « Parenchyme rénal et sensibilisation tissulaire », *Soc. méd. militaire française*, 8 nov. 1934.

HERR (Mlle.). — *Névropathies graves consécutives à la transfusion sanguine*, thèse, Paris, 1933.

HESSE et FILATOV. — « Nouvel aperçu pratique sur la possibilité du traitement du shock hémolytique après transfusion d'après des recherches expérimentales », *Zentralblatt für chirurgie*, 5 nov. 1932.

HUTINEL. — « Le syndrome malin dans les maladies de l'enfance », *Bull. médical*, 12 mars 1913.

— « Les scarlatines chirurgicales », *Bull. médical*, 3 avril 1920.

I. J. K.

INGELBRECHT et SNOECK. — « Transfusion de sang. Accident rénal mortel », *Le scalpel*, 1930, p. 829.

JAURÉAU. — *Accidents de la médication aurique*, thèse, Paris, 1931.

JANTY. — « Néphrite aiguë consécutive à une transfusion », *Lyon chirurgical*, mai 1926, p. 608.

JEANBRAU. — « Néphrotomie et drainage du bassinet pour anurie. Hématuries abondantes tardives. Transfusion de sang, guérison », *Bull. Soc. chir. de Paris*, 1914, n° 11.

JOLTRAIN. — « A propos de deux cas d'hémoglobinurie paroxystique après transfusion sanguine », *Soc. française d'hématologie*, 2 mars 1932.

KOHEN. — *Néphrites anaphylactiques*, thèse, Paris, 1931.

KUCZINSKI. — « Lésions rénales au cours des streptococcies expérimentales », *Virchow's Arch.*, 1920, p. 186.

L

LADET (Mlle). — *Le syndrome malin*, thèse, Paris, 1937.

LAEDERICH. — « Hépatonéphrite aiguë post abortum avec ictère hémolytique et anurie. Transfusion massive et décapsulation rénale, guérison », *Bull. Soc. méd. hôp.*, Paris, 30 juin 1933.

LANDOIS. — « Transfusion, anurie, mort », *Soc. de chirurgie Berlin*, 16 juin 1930.

LAZERAT. — *L'ictère grave chez les syphilitiques traité par les arsénobenzènes*, thèse, Paris, 1926.

LEGENDRE. — *Les accidents rénaux de la transfusion sanguine*, thèse, Paris, 1934.

LEMIERRE, BERNARD (Et.) et LAMBLINE. — « Néphrite suraiguë arsénobenzolique », *Arch. des maladies des reins*, 1^{er} juin 1925.

LEMIERRE. — « Un cas de néphrite aurique », *Revue de la tuberculose*, mars 1933.

- « Obs. in thèse de V. Heimann », *Danger du traitement antisypilitique chez les rénoux*, Paris, 1933.
- « Sur deux cas de néphrite aiguë post sérothérapique », *La pratique médicale française*, déc. 1937.
- « Les néphrites azotémiques précoces de la scarlatine », *Annales de médecine*, juin 1935.
- « La néphrite azotémique précoce de la scarlatine », *Bulletin médical*, 1933, p. 615.
- « Maladies infectieuses », *Leçons cliniques professées à l'Hôpital Claude Bernard*, Paris, 1935.
- LEMIERRE et BERNARD (Et.). — *Néphrite suraiguë mercurielle avec ascension de l'urée à 7 gr. 29. Guérison.*
- LEMIERRE et BERNARD (J.). — « Etude sur la scarlatine puerpérale », *Soc. méd. hôp.*, Paris, 2 fév. 1934.
- LEMIERRE et BERNARD (Et.). — « L'azotémie dans les néphrites », *Journées médicales d'Evian*, sept. 1929.
- LIÈGE et HERR (Mlle). — « Les néphropathies graves de la transfusion sanguine », *Annales de médecine*, nov. 1933.
- LESNÉ. — « Mort par urémie aiguë après une injection intraveineuse de 0 gr. 15 novar », *Bull. et mém. Soc. méd. hôp. Paris*, 1921, p. 399.
- LE TENSORER. — *Les néphrites au cours de la syphilis secondaire*, thèse, Paris, 1934.
- LUKENS et LONGCOPE. — « Experimental acute glomerulonephritis », *Journal of experimental medicine*, avril 1931, p. 511.
- LUMIÈRE et GRANGE. — « Tentatives infructueuses d'anaphylaxie au moyen de substances hémolytiques non protéiques », *L'Avenir médical*, fév. 1930.
- LUMIÈRE et MALESPINE. — « Contributions à l'étude de l'anaphylaxie », *Bull. de l'Acad. de méd.*, n° 21, 1930.
- LONDRES. — « Le rein dans l'intoxication par le mercure », *Dent. méd. Woch.*, LXII, 16 oct. 1936.

M

- MALINSKY. — « Néphrose lipoïdique après chrysothérapie », *Soc. méd. hôp. Paris*, 19 juin 1936.
- MATAZO-MASUGI. — « Pathogénie de la glomérulo-néphrite diffuse en tant qu'affection allergique des reins », *Klin. Woch. Berlin*, n° 11, 16 mars 1935.
- MATHIEU, COLLENSON, BRATIANO. — « Néphrite aiguë au cours des manifestations articulaires de la goutte », *Revue méd. de l'Est*, 15 janv. 1933.
- MAY, KAPLAN, BOLGET. — « Azotémie aiguë post-arsénobenzolique avec rétention chlorurée », *Bull. et mém. Soc. méd. hôp. Paris*, 1929, p. 646.
- MAY. — « Les endosymphathoses », *Congrès de médecine*, 1936.
- MILHIT et FOUQUET. — « Néphrite anaphylactique », *Gazette médicale de France*, 15 sept. 1932.
- MILIAN et MONGENC de SAINT-AVIT. — « Anurie mercurielle », *Presse médicale*, 1917, p. 212.
- MÉRY et HALLÉ. — « Sur certaines formes de réactions vaccinales antityphoïdiques », *Soc. méd. hôp. Paris*, 10 nov. 1916.
- MOLLARD. — *Accidents de la chrysothérapie*, thèse, Lyon, 1929.
- MAURIAC. — « Les endosymphathoses », *Presse médicale*, 8 sept. 1937.
- MOLINE. — *Accidents rénaux de la transfusion sanguine*, thèse, Paris, 1935.

N

- NÉGRÉANU (A.). — « La transfusion sanguine dans les maladies des reins », *Deuxième Congrès de la transfusion sanguine*, Paris, 1937.

NÉGRÉANU (A.) et NÉGRÉANU (Mine.). — « Les néphrites au cours de la syphilis secondaire », *Gazette des hôpitaux*, 17 avril 1934.

NICOLAS. — « Auto-observation de cystalgie avec anurie consécutive à une injection de sérum anti-tétanique », *Soc. de chir. Paris*, 18 mai 1934.

O

OBERLING. — « Les glomérulo-néphrites », *Arch. mal. des reins*, 1935, n° 1.

OLMER et BUISSON. — « A propos du traitement des néphrites syphilitiques », *Marseille médical*, 25 août 1932.

OLMER et SARRADON. — « Néphrite azotémique mortelle après injection de 5 cgr. d'un sel d'or intramusculaire », *Bull. et mém. Soc. méd. hôp.*, Paris, 1934, p. 1753.

P

PALAZZOLI. — « Deux cas de manifestations d'intolérance rénale d'apparence grave dues au mercurochrome et à la gonacrine », *Soc. française d'urologie*, 16 mars 1936.

PASTEUR-VALLERY-RADOT, GILBRIN et VILLARS (Mlle G.). — « Néphrites expérimentales arsenicales », *Soc. de biologie*, 22 juin 1935.

PASTEUR-VALLERY-RADOT, DÉROT et VILLARS (Mlle G.). — « Néphrite avec azotémie progressive chez le lapin par intoxication bismuthique aiguë », *C.-R. Soc. de biologie*, 23 oct. 1931.

— « Néphrites expérimentales par les sels d'or », *Annales de médecine*, fév. 1935.

— « Néphrites expérimentales par injection chez le lapin de filtrats streptococciques », *Annales de médecine*, juin 1935.

PARAF, CHATRON et ABAZA. — « Néphrite aiguë consécutive à l'injection d'un vaccin polymicrobien », *Bull. et mém. Soc. méd. hôp. Paris*, 1933, p. 973.

PEREZ (Gil). — « Néphrite après injection intramusculaire de quinine-bismuth », *Salubridad*, janv. 1932.

POUZERGUES. — « Elimination urinaire de bismuth après injection de différents types de préparations bismuthiques », *Annales de l'Institut Pasteur*, nov. 1934, p. 535.

— *Recherches expérimentales sur l'élimination urinaire du bismuth*, thèse, Paris, 1934.

R

RATHERY et HUREZ. — « Néphrite aurique et néphrose lipoïdique », *Soc. méd. hôp. Paris*, 3 juill. 1936.

RATHERY et FROMENT. — « La classification des néphrites », *Presse médicale*, 24 mars 1934.

RATHERY. — « Le rein goutteux », *S.M.P.*, 1^{er} déc. 1935.

— « Les conceptions modernes des néphrites et leur classifications », *Journal de méd. et chir. pratiques*, 10 sept. 1934.

RATHERY et RICHARD. — « Etude de la sécrétion urinaire à la suite d'injections répétées de préparations bismuthiques », *Paris médical*, 1923, n° 31.

REDLICH. — « Intoxication mercurielle après une seule injection de novasurol », *Wiener Klin Woch.*, 1925, p. 359.

REILLY, RIVALIER, COMPAGNON, LAPLANE. — « Sur la pathogénie de la dothiéntérie » : la fièvre typhoïde expérimentale », *Annales de médecine*, n° 2, 3, 4, de 1935.

REILLY, RIVALIER, COMPAGNON, PHAM, FRIEDMANN et DU BUIT. — « Le rôle de l'inflammation hyperergique et l'intervention du système neuro-végétatif dans son mécanisme le rôle du système neuro-végétatif dans les réactions d'hypersensibilité », *Annales de médecine*, 1935, p. 120-189.

RIVALIER, PHAM et DECOURT. — « Les germes de sortie », *Revue d'immunologie*, 1937.

RATNER et CRUEL. — « Identité entre l'anaphylaxie et l'allergie humaine », *Pr. of. Soc. of exper. biol.*, 1930, p. 574.

RENAULT. — « Deux cas d'azotémie traités par saignés et transfusions », *Soc. de méd. de Paris*, 13 juin 1930.

RICHET et COUDER. — « Hépatonéphrite au tétrachlorure de carbone », *Soc. méd. hôp. Paris*, 18 juill. 1932.

ROGER, SICARD, PAILLAS, VAGUE. — « Urticaire fébrile. troubles hépato-rénaux », *Soc. méd. Marseille*, 12 mai 1937.

S

SALLES et BRAILLON. — « Néphrite aurique et amylose » *Revue de la tuberculose*, mars 1933, p. 292.

SANTY. — « Néphrite aiguë mortelle consécutive à une transfusion », *Lyon chirurgical*, t. XXIII, n° 5, sept. 1926.

SÉZARY. — « « Nocivité des médicaments antisypilitiques pour le rein et le traitement de la syphilis rénale », *Presse médicale*, 28 juin 1933.

— *Traitement de la syphilis rénale*, Baillière, 1934.

SEPET, SARDOU et VAGUE. — « Hépatonéphrite aiguë post sérothérapique », *Comité méd. Bouches-du-Rhône*, 15 avril 1937.

SICARD et BONNET. — « Transfusion pour hémorragie grave suivie d'hémoglobinurie, anurie et mort », *Presse médicale*, 17 juin 1935.

SIDI. — *Contribution à l'étude des accidents de la chimiothérapie*, thèse, Paris 1932.

SIMON (Cl.). — « A propos des néphrites bismuthiques », *Bulletin médical*, 1922, p. 1052.

SURREAU et POLACCO. — « Intolérance anaphylactique après transfusion avec sangs compatibles. Incompatibilité séro-sérique », *Sang*, 1933, p. 437.

STEWART. — « Acute renal insufficiency following blood transfusion », *Med. clin. N. Amer.*, 1931, p. 553.

SPINELLI. — « Lesioni del rene consecutive ad irritazione dei nervi del peduncolo. Ricerche sperimentali ed anatomo patologica », *Annali italiani di chirurgia*, 30 juin 1932.

— « Observations sur les rapports entre la fonction thyroïdienne et l'anaphylaxie », *Riv. di pathol. sper.*, 1934, p. 23.

SPADAFINA. — « Recherches sur l'anaphylaxie », *Boll. istit. sierot. Milanese*, 1929, p. 436-619.

STRASSMANN. — « La mort subite des enfants envisagée au point de vue médico-légal », *Annales d'hygiène*, 1913, p. 350.

T

TASSOVATZ et JUNG. — « Néphrite aiguë grave avec état de coma traitée par la transfusion sanguine », *Strasbourg médical*, 25 sept. 1934.

TEISSIER et COSTE. — « Physiopathologie de la scarlatine », *Rapp. au XX^e Congrès de méd.*, Montpellier, 1929.

— « Troubles fonctionnels du cœur dans la scarlatine », *Académie de médecine*, 2 mai 1910.

TINEL. — « Tonus vago-sympathique au cours de quelques maladies infectieuses », *Soc. méd. hôp. Paris*, 1823, p. 471.

THÉOBALT et LAOUËNAN. — « A propos du traitement des néphrites syphilitiques subaiguës », *Bull. médical*, 26 juill. 1930.

THALEIMER. — « Haemoglobinuria after a second transfusion, the same donor », *Journ. Amer. méd. assoc.*, 1921, p. 1345.

THIERS, PEYCELON, COLOMB. — « Un cas d'anurie par néphrite aiguë infectieuse traité avec succès par le bicarbonate de soude, la décapsulation bilatérale et les transfusions sanguines », *Journal d'urologie*, 1933, p. 135

- TZANCK (A.). — « Choc passif chez le cobaye par injection intra-cardiaque de sérum d'intolérant d'arsénobenzène », *C.R. Soc. biologie*, 1923, p. 839.
- « Accidents des arsénobenzols », *Bull. Ac. de médecine*, 24 mai 1927.
- *Immunité, intolérance, biophylaxie*, 1 vol., Masson 1932.
- *Problème théorique et pratique de la transfusion sanguine*, Masson, Paris, 1933.
- TZANCK et CHARRIER. — « Du rôle antitoxique illusoire de la saignée », *Soc. méd. hôp. Paris*, 26 juin 1931.
- TZANCK. — « De l'intolérance à l'anaphylaxie », *Bull. et mém. Soc. méd. hôp., Paris*, 14 fév. 1930.
- « Intolérance et intoxication », *Soc. méd. hôp. Paris*, 31 janv. 1930.
- « La notion de terrain, son importance doctrinale », *Presse médicale*, 24 février 1934.
- « Néphrites anaphylactiques », *Soc. méd. hôp. Paris*, 5 juin 1931.
- « Intoxication ou intolérance rénale », *Soc. méd. hôp. Paris*, 15 juin 1934.
- TZANCK et COTTET. — « Les intolérances rénales », *Presse médicale*, 14 mars 1934.
- TZANCK et WEILLER. — « Un cas d'anurie anaphylactique », *Soc. méd. hôp. Paris*, 5 juin 1931.
- TZANCK, COTTET et NÉGRÉANU. — « La place des intolérances rénales dans le classement des néphropathies », *Presse médicale*, n° 88, 8 mai 1936.
- TZANCK, RICHET et COUDER. — « La néphrite anaphylactique existe-t-elle ? » *Journal méd. français*, mai 1930.
- TZANCK et NÉGRÉANU. — « Formes évolutives propres aux intolérances rénales », *Soc. méd. hôp. Paris*, 7 déc. 1934.
- TZANCK, SIDI et NÉGRÉANU. — « Intolérance rénale familiale », *Soc. méd. hôp., Paris*, 19 juin 1936.

TZANCK, MOLINE et PARIS. — « Les néphropathies au cours de la transfusion sanguine », *Soc. méd. hôp. Paris*, 10 nov. 1933.

TZANCK, LAUDAT, PAUTRAT. — « Intolérances rénales à forme de néphrose lipoïdique », *Bull. et mém. Soc. méd. hôp. Paris*, 13 juill. 1934.

TZANCK, JAMMET (Mlle) et NÉGRÉANU. — « Les néphrites de la syphilis secondaire », *Soc. méd. hôp., Paris*, 22 juin 193

TZANCK, KLOTZ et NÉGRÉANU. — « A propos d'un cas de néphrite déclenchée par l'anatoxine staphylococcique », *Soc. méd. hôp. Paris*, 13 mars 1936.

— « Intolérance rénale à type de néphrose lipoïdique survenue cinq semaines après une série de sel bismuthique », *Soc. méd. hôp., Paris*, 12 juin 1936.

U

UNGAR. — « Démonstration de la mise en liberté de substances histaminiques, transmission neuro-hormonale histaminergique », *Journal de physiologie*, t. XXXIV, mars 1936.

V

VAGUE (Jean). — *Les hépatonéphrites aiguës*, 1 vol., Masson.

— « Le syndrome biologique des hépatonéphrites aiguës », *Soc. méd. pratique*, 15 oct. 1935.

— « Hépatonéphrites aiguës et anaphylaxie », *Gazette des hôpitaux*, 5 févr. 1936.

VAGUE et BOSCH. — « Hépatonéphrite aiguë trois mois après un état infectieux grave », *Com. méd. des Bouches-du-Rhône*, 16 avril 1937.

— « Le phénomène anaphylactique de l'origine des hépatonéphrites aiguës », *Marseille médical*, 1937.

VAUTHEY (P.) et VAUTHEY (M.). — « Cures thermales dans les intolérances et les accidents des chimiothérapie anti-syphilitiques », *Gazette des hôpitaux*, 2 août 1933.

VILANOVA. — « Un cas d'intoxication rénale aiguë par le bismuth », *Annales des maladies vénériennes*, janv. 1935.

VIGNE. — « Urticaire et œdèmes généralisés provoqués par des injections d'hydroxyde de bismuth », *Bull. Soc. de dermatologie*, n° 7, juill. 1930.

W

WEIL (P.). — « Les troubles circulatoires d'origine anaphylactique ; influence des états de choc chronique sur le cœur, les artères, les veines », *L'Avenir médical*, avril 1933.

WEIL et STIEFFEL. — « Quelques remarques concernant l'hémoglobinurie post-transfusionnelle », *Le Sang*, 1932, p. 569.

WEIL et LAMY. — « Trois cas d'anémie chez des néphritiques chroniques azotémiques traités par des transfusions sanguines », *Bull. Soc. méd. hôp., Paris*, 1925, p. 637.

WEIL-HALLÉ et ABAZA. — « Néphrite aiguë éclamptique avec hématurie, rôle favorable de la transfusion sanguine », *Soc. de pédiatrie*, 17 oct. 1933.

WEISSENBACH, MARTINEAU, BROCARD, MALINSKY. — « Néphrose lipoïdique après chrysothérapie », *Bull. et mém. Soc. méd. hôp. Paris*, 19 juin 1936.

WITTS. — « Réaction fatale consécutive à une transfusion », *The Lancet*, 22 juin 1929.

WIDAL et ABRAMI. — « Antianaphylaxie », *Journal fr. de méd.*, oct. 1921, p. 297.

WOLF (H.). — « Influence des préparations de foie sur l'anaphylaxie expérimentale sur le cobaye sensibilisé par les procédés actifs », *Zeit für immun.*, LXXXIII, 1934, p. 138.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	17
Conception d'ensemble des réactions individuelles	20
Historique	23
Etude clinique	30
Caractères généraux des intolérances rénales	56
La place des intolérances rénales dans le classement des néphropathies	65
Néphrites de la syphilis secondaire	76
Accidents rénaux de la transfusion sanguine	90
Néphrites scarlatineuses	106
Néphrites goutteuses	110
Néphrites gravidiques	115
Diagnostic	118
Traitement	124
Pathogénie	132
Physiologie pathologique	147
Conclusions	158
Bibliographie	163

